

Aus der  
Frauenklinik der Medizinischen Fakultät Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. B. Gerber

**Hypertonie und Hypotonie, sowie Proteinurie und Ödeme in  
Abhängigkeit vom Rauchverhalten in der Schwangerschaft  
Ergebnisse der Perinatalerhebung aus Mecklenburg-Vorpommern**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Katharina Ines Hauke  
geboren am 20.09.1985 in Bonn

Rostock, Juni 2012  
Prof. Dr. E. C. Reisinger

---

Dekan: Prof. Dr. E. C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. V. Briele  
Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt, Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. F. Häßler  
Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie  
im Kindes- und Jugendalter, Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Zygmunt  
Universitätsmedizin Greifswald  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Datum der Verteidigung: 28.11.2012

---

## **Abstract**

In einer retrospektiven Populationsstudie wird mit signifikanten Ergebnissen dargelegt, dass hypertensive Schwangerschaftserkrankungen bei Raucherinnen seltener auftreten als bei Nichtraucherinnen. Ebenso wird gezeigt, dass hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft mit höherem BMI, höherem Alter, Primigravität und Frühgeburtsrate assoziiert sind. Die Studie zeigt weiterhin, dass eine Hypotonie bei Raucherinnen scheinbar etwas häufiger auftritt. Wissenschaftliche Erklärungen gehen von einem multifaktoriellen Geschehen mit komplexem Zusammenwirken verschiedenster Faktoren aus.

---

## Inhalt

Inhalt.....	4
1. Abkürzungsverzeichnis.....	6
2. Einleitung und Zielstellung.....	8
3. Definitionen.....	12
4. Patientengut und Methodik.....	14
5. Ergebnisse.....	21
5.1. Hypertensive Erkrankungen und Hypotonie bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen.....	21
5.2. Hypertensive Erkrankungen und Hypotonie bei verschiedenen Rauchergruppen .....	25
5.3. Einfluss des Body-Mass-Index (BMI) bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen .....	30
5.4. Einfluss des Body-Mass-Index (BMI) bei verschiedenen Rauchergruppen.....	37
5.5. Einfluss des Alters bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen.....	45
5.6. Einfluss des Alters bei verschiedenen Rauchergruppen.....	51
5.7. Einfluss der Gravidität bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen.....	56
5.8. Einfluss der Gravidität bei verschiedenen Rauchergruppen.....	62
5.9. Frühgeburtlichkeit und hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft....	68
5.10. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	72
6. Diskussion.....	74
6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	74
6.2. Vergleich der Ergebnisse mit verschiedenen anderen Studien.....	77
6.3. Wissenschaftliche Erklärungen für das verminderte Auftreten hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft.....	79
6.3.1. Zigaretten und der Inhaltsstoff Nikotin.....	80
6.3.2. Anti-angiogenetische Faktoren.....	81
6.3.3. Immunsystem.....	82
6.3.4. Marker der endothelialen Funktion.....	83
6.3.5. Antioxidative Enzyme.....	84
6.3.6. Kohlenmonoxid (CO).....	85

---

6.3.7. Prostaglandin-System.....	85
6.3.8. Stickstoffmonoxid (NO).....	86
6.3.9. Hämoxygen und Adenosintri-phosphat (ATP).....	87
6.3.10. Hämoglobin-Wert und Plasmavolumen.....	88
6.3.11. Blutfluss.....	88
6.3.12. Hormonsystem.....	89
6.3.13. Thiocyanat.....	90
6.3.14. Leberenzyme.....	90
6.4. Diskussion der Ergebnisse.....	90
6.5. Abschließende Zusammenfassung.....	94
7. Thesen.....	96
8. Literaturverzeichnis.....	97

## 1. Abkürzungsverzeichnis

BMI	=	Body-Mass-Index
CO	=	Kohlenmonoxid
NO	=	Stickstoffmonoxid
ATP	=	Adenosintriphosphat
sFlt-1	=	soluble fms-like tyrosine kinase-1
HELLP	=	Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count
ZNS	=	Zentralnervensystem
DIC	=	Disseminated Intravascular Coagulation (Disseminierte intravasale Koagulopathie)
COPD	=	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
mmHg	=	Millimeter-Quecksilbersäule
mg/l	=	Milligramm pro Liter
EPH	=	Edema, Proteinurie, Hypertension
AWMF	=	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
h	=	Stunde (lateinisch: hora)
OR	=	Odds Ratio
WHO	=	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
p	=	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses
z.B.	=	zum Beispiel
DNA	=	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure (DNS))
PIGF	=	Phosphatidylinositol-glycan biosynthesis class F protein
VEGF	=	Vascular Endothelial Growth Factor
TGF- $\beta$	=	Transforming Growth Factor- $\beta$
eNOS	=	endotheliale NO-Synthase

iNOS	=	induzierbare NO-Synthase
PAPP-A	=	pregnancy-associated plasma protein A
sEng	=	soluble endoglin
ET-1	=	Endothelin-1
HO-1	=	Heme-Oxygenase-1 (Häm-Oxygenase-1)
mRNA	=	messenger ribonucleic acid
TNF- $\alpha$	=	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
IL	=	Interleukin
Nf $\kappa$ B	=	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
Nrf-2	=	Nuclear factor erythroid 2-related factor-2
ICAM-1	=	Inter-Cellular Adhesion Molecule-1
VCAM-1	=	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
cFN	=	cellular Fibronectin
HLA	=	Human Leucocyte Antigen
B-Zellen	=	B-Lymphozyten
T-Zellen	=	T-Lymphozyten
NK-Zellen	=	natürliche Killerzellen
Hx	=	Hämopexin
EDRF	=	Endothelium-Derived Relaxing Factor
AP	=	Alkalische Phosphatase
A.	=	Arteria
RI	=	Resistance Index
cAMP	=	cyclisches Adenosinmonophosphat
5-HAT	=	5-Hydroxytryptamin
CYP	=	Cytochrom P
nAChR	=	nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor
AT1-AA	=	angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies

## 2. Einleitung und Zielstellung

Hypertensive Erkrankungen stellen eine der häufigsten Komplikationen einer Schwangerschaft überhaupt dar. 5-10% aller Schwangeren sind von hypertonen Blutdruckwerten betroffen.<sup>1</sup> Es handelt sich also um besonders wichtige Krankheitsentitäten, auch in Hinsicht auf eine Risikoschwangerschaft. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft sind die zweithäufigste Ursache für die Mortalität einer Schwangeren. In den Industrienationen sind diese für 15-20% der Todesfälle von schwangeren Frauen verantwortlich.<sup>2</sup> Die Ätiologie und Pathogenese einer Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt.<sup>3,4</sup> Man vermutet, dass eine trophoblastäre Implantationsstörung mit unzureichender Invasion der Spiralarterien der Auslöser ist.<sup>5,6,7</sup> Dadurch kommt es zu uteroplazentaren Durchblutungsstörungen und es folgt eine plazentare Minderperfusion, die zu einer Ischämie und Insuffizienz der Plazenta führt.<sup>6,8</sup> Durch Apoptose und Nekrose der Plazentazellen gelangt sogenannter „Zellschutt“ in die Blutzirkulation.<sup>9</sup> Der mütterliche Organismus reagiert darauf mit einer generalisierten Entzündungsreaktion.<sup>9</sup> Auch eine Immunintoleranz des mütterlichen Immunsystems wird diskutiert.<sup>10,11</sup> Hier vermutet man eine immunologische Anpassungsstörung zwischen der fetoplazentaren Einheit einerseits und dem mütterlichen Gewebe andererseits.<sup>12</sup> Zusätzlich werden durch die resultierende endotheliale Dysfunktion toxische Substanzen, auch als plazentarer Debris oder Mikropartikel bezeichnet, freigesetzt.<sup>11,13</sup> Diese Mikropartikel wiederum verursachen nicht nur direkte endotheliale Schäden, sondern stimulieren auch die systemische Entzündung bei den hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft.<sup>14</sup> Es resultiert eine periphere Vasokonstriktion, welche letztendlich zu einem Bluthochdruck und einer Aktivierung des Gerinnungssystems führt.<sup>4</sup> Durch die periphere Vasokonstriktion kann es zu Veränderungen in sämtlichen Organsystemen kommen. Meist findet man diese in der Leber, in der Niere oder im Gehirn. Letztendlich kann aber jedes Organ von einer Minderperfusion betroffen sein und als Endstadium kann ein Multiorganversagen resultieren.<sup>15</sup> Häufig wird ein „Zwei-Stufen-Modell“ beschrieben. Die erste Stufe bildet die reduzierte plazentare Durchblutung aufgrund der abnormen Implantation der Gefäße. Stufe Zwei wird durch eine Interaktion mit der mütterlichen Veranlagung gebildet.<sup>12</sup> Es macht den Anschein, dass die genotypischen und phänotypischen, verhaltensspezifischen und umweltbedingten Voraussetzungen der Mutter eine Rolle spielen.<sup>5</sup> Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nierenerkrankungen und Übergewicht scheinen für einen Präeklampsie zu prädisponieren.<sup>5</sup> In der Pathogenese der Präeklampsie spielen viele vasoaktive Faktoren, wie sFlt-1, Zytokine, Wachstumsfaktoren, sowie genetische, immunologische und Umweltfaktoren eine Rolle.<sup>16</sup>



Die Komplikationen, die sich aus hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft ergeben können, sind vielfältig: Sie reichen von Plazentainsuffizienz, über vorzeitige Plazentalösung bis hin zur generalisierten Mikrozirkulationsstörung. Folgen sind das HELLP-Syndrom, Exsikkose und Elektrolytverschiebung, Nierenfunktionsstörungen mit Proteinurie oder ZNS-Funktionsstörungen mit Eklampsie, sowie in schweren Fällen Nierenversagen, Lungenödem, Linksherzversagen und DIC mit Gehirnblutung.<sup>17</sup> Anscheinend haben Frauen mit hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft auch für das restliche Leben ein erhöhtes Risiko an arterieller Hypertonie zu erkranken,<sup>18</sup> ein generell erhöhtes kardiovaskuläres und renales Risiko, sowie ein erhöhtes Risiko für metabolische Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus.<sup>19,20</sup> Folgen für den Fetus sind Reifungsstörungen, Wachstumsretardierungen, Frühgeburtlichkeit, bis hin zum intrauterinen Fruchttod und einer erhöhten perinatalen Mortalität.<sup>17,21,22</sup> Verantwortlich macht man ein multifaktorielles Geschehen, resultierend aus hormoneller Umstellung, Anpassungsstörungen des Organismus, immunologische Fehlreaktion zwischen Mutter und Fetus, sowie die genetische Disposition.<sup>4</sup>

Eine Hypotonie tritt relativ häufig während der Schwangerschaft auf. Im Allgemeinen resultieren keine ernsthaften Komplikationen.<sup>23</sup> Eine Hypotonie ist häufig vergesellschaftet mit vermehrter Übelkeit und Erbrechen, sowie Anämie.<sup>23</sup> Eine länger anhaltende Hypotonie während der Schwangerschaft kann jedoch auch negative Folgen haben: Da der Uterus kein Autoregulationssystem für den Blutdruck besitzt, kommt es bei einem deutlichen Abfall des systemischen Blutdruckes zu einer massiven Minderperfusion des Feten. Diese führt zu Aborten, vorzeitigen Wehen, Frühgeburten, Wachstumsretardierungen und einer erhöhten perinatalen Mortalität des Fetus.<sup>24</sup>

Die negativen Folgen des Nikotinabusus während der Schwangerschaft sind weitestgehend bekannt. Nikotinabusus während der Schwangerschaft führt über eine diffuse Vaskulopathie mit reduziertem placentaren Blutfluss zu einem verminderten Geburtsgewicht des Neugeborenen, einer erhöhten Abortrate, einer höheren Rate an Infektionen, Plazenta praevia, Frühgeburtlichkeit, Wachstumsretardierung des Neugeborenen, bis hin zu einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit des Neugeborenen.<sup>25,26</sup> Auch die Langzeitfolgen des Nikotinabusus auf den Konsumenten sind bekannt. Rauchen steigert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Gefäßerkrankungen, Arteriosklerose, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit und Herzinfarkte.<sup>27</sup> Auch neurologische Folgen wie Depressionen, psychiatrische Probleme und Schlaganfälle kommen vermehrt vor.<sup>28</sup> Nicht zu vergessen sind die pulmonalen Folgen wie COPD, Luftnot, chronische Bronchitis, Lungenentzündung bis hin zum Bronchialkarzinom.<sup>28</sup> Auch Karzinome der Mundhöhle, des Kehlkopfs und der Verdauungsorgane sind häufig.<sup>29</sup> Oft sind diese Erkrankungen nicht auf das Nikotin in den Zigaretten, sondern auf giftige und kanzerogene Begleitsubstanzen zurückzuführen.

ren.<sup>30</sup> Insgesamt kommt es häufig zur Frühverrentungen, Erwerbsunfähigkeit und vorzeitigen Todesfällen.<sup>30</sup>

Umso interessanter ist es, dass Rauchen scheinbar das Risiko für hypertensive Erkrankungen während der Schwangerschaft senkt. Erstmalig wurde dieser Effekt in den siebziger Jahren beschrieben.<sup>31</sup> Auch in der aktuellen Literatur wird wiederholt auf diesen Zusammenhang verwiesen, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen immer noch nicht vollständig geklärt sind.<sup>8,32</sup> Gerade in Mecklenburg-Vorpommern erscheint es besonders brisant, diesen Zusammenhang zu untersuchen. Mecklenburg-Vorpommern ist bundesweit das Bundesland mit einer der höchsten Rate an Raucherinnen und Rauchern. Mit einer Raucherquote von 41% bei den Männern und einer Raucherinnenquote von 27% bei den Frauen, steht Mecklenburg-Vorpommern an erster, beziehungsweise bei den Frauen an zweiter Stelle aller Bundesländer in Deutschland.<sup>33</sup> Auch Deutschland als Ganzes nimmt europaweit eher einen der vorderen Plätze ein.<sup>29</sup> Daher ist das Thema gerade hier von besonderer Aktualität und Wichtigkeit. Anhand von Daten gebärender Frauen in Mecklenburg-Vorpommern soll in dieser Arbeit überprüft werden, ob es bei rauchenden und nicht rauchenden Frauen einen Unterschied im Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen gibt.

Es gibt zwei Hypothesen, welche die Schwerpunkte dieser Arbeit bilden. Einerseits wird angenommen, dass bei Raucherinnen hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft weitaus seltener auftreten als bei Nichtraucherinnen. Im Umkehrschluss könnte man also erwarten, dass Raucherinnen dagegen häufiger an einer Hypotonie leiden. Hieraus ergeben sich vier zugrundeliegende Fragestellungen:

- I. Ist es möglich anhand der Perinataldaten aus Mecklenburg-Vorpommern die gestellte Hypothese zur Verminderung der Hypertonierate in der Schwangerschaft zu untermauern?
- II. Gibt es Hinweise auf einen möglichen Einfluss des Rauchverhaltens auf die Hypotonierate in der Schwangerschaft? Zusammenhänge zwischen Rauchen und Hypotonie in der Schwangerschaft wurden nach eigener Literaturrecherche bisher noch kaum untersucht.
- III. Welchen Einfluss üben die Parameter BMI, Alter und Gravidität auf die Häufigkeit hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft aus?
- IV. Gelten die gefundenen Aussagen auch nach Ausschluss der Frühgeburtlichkeit?

Sollten sich die Hypothesen bestätigen, wäre ein Grundstein gelegt, weiter in diesem Gebiet zu forschen. Die nächste Stufe wäre dann herauszufinden, warum und wie die hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft gesenkt werden. Es könnte dann die Suche nach Nikotin-

ähnlichen Substanzen gestartet werden und ein realer Versuch unternommen werden, hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen vorzubeugen, sowie diese zu therapieren. Diese Arbeit bildet also eine Basis für viele weitere Untersuchungen.

### 3. Definitionen

Um den folgenden Ausführungen folgen zu können ist es sinnvoll, ein paar immer wiederkehrende Begriffe zu definieren

**Hypertonie:**

Blutdruck über 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch.

**Eiweißausscheidung:**

Über 1‰ (entsprechend 1000 mg/l) oder mehr in 2 Urinproben im Abstand von mindestens 4 Stunden

**Ödeme:**

Extravasale Flüssigkeitseinlagerung, meist in den unteren Körperregionen, besonders an den Knöcheln und prätibial

**Hypotonie:**

Systolischer Blutdruck unter 100 mmHg

**Gestose:**

Schwangerschaftsinduzierte arterielle Hypertonie und Proteinurie, häufig zusätzlich mit Ödemen (komplette EPH-Gestose)

**Eklampsie:**

Vorliegen einer Präeklampsie mit neu aufgetretenen Krampfanfällen

**HELLP-Syndrom:**

Vorliegen einer typischen Trias aus Hämolyse, erhöhten Leberwerten und erniedrigter Thrombozytenzahl

**Untergewicht:**

Body-Mass-Index (BMI) bis 18,49 (entspricht <18,50)

**Normalgewicht:**

Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18,50 und 24,99

**Übergewicht (=Präadipositas):**

Body-Mass-Index (BMI) zwischen 25,0 und 29,99

**Adipositas:**

Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30$

**Nulligravidae:**

Frauen ohne vorhergehende Schwangerschaft

**Primigravidae:**

Frauen in der ersten Schwangerschaft

**Plurigravidae:**

Frauen in der zweiten bis fünften Schwangerschaft

**Multigravidae:**

Frauen in der mindestens 6. Schwangerschaft

**Diagnose 46:**

Hypertonie (Blutdruck über 140/90 mmHg)

**Diagnose 47:**

Eiweißausscheidung über 1‰ (entsprechend 1000 mg/l) oder mehr

**Diagnose 48:**

Mittelgradige bis schwere Ödeme

**Diagnose 49:**

Hypotonie

**Diagnose 63b:**

Frühgeburt als Geburtsrisiko

**Diagnose 66a:**

Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung

**Diagnose 66b:**

Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko

**Diagnose 66c:**

Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung

## 4. Patientengut und Methodik

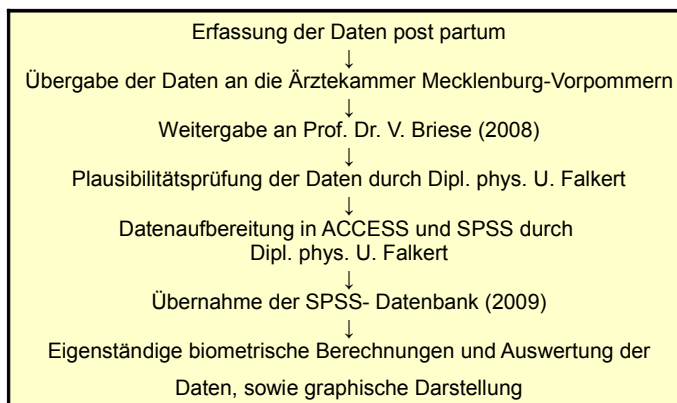


Tabelle 1: Fließschema zur Methodik

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Populationsstudie aus Mecklenburg-Vorpommern. Analysiert wurden schwangere Frauen des Landes im Zeitraum von 1994 bis 2000. Insgesamt wurden Daten von 75060 Patientinnen gesammelt. Die Daten wurden unmittelbar post partum in den Geburtskliniken Mecklenburg-Vorpommerns erhoben und an die Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern weitergeleitet. Ermittelt wurden die Daten anhand des „Perinatologischen Basis-Erhebungsbogens“. Dieser Fragebogen ermittelt soziale und anamnestiche Fakten der Schwangeren, den Verlauf der Schwangerschaft und diverse Schwangerschaftsrisiken, Angaben zur Entbindung und Geburtsverlauf, sowie Angaben zum neugeborenen Kind und Pathologie der Mutter. Die Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern stellte die Daten zur weiteren Auswertung zur Verfügung. Anhand des Fragebogens wurde der durchschnittliche Zigarettenkonsum pro Tag nach Bekanntwerden der Schwangerschaft dokumentiert. Die Antworten waren nicht vorgegeben, sondern wurden frei von den Frauen berichtet. Die Diagnosen, die mit hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft assoziiert sind, sowie Hypotonie wurden von den Ärzten ebenfalls in diesem Fragebogen dokumentiert. In diese Studie einbezogen wurden Diagnose 46 - Hypertonie (Blutdruck über 140/90 mmHg), Diagnose 47 - Eiweißausscheidung über 1‰ (entsprechend 1000 mg/l) oder mehr, Diagnose 48 - mittelgradige bis schwere Ödeme und Diagnose 49 - Hypotonie aus Katalog B. Aus Katalog C wurde die Diagnose 66 hinzugezogen (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung, Indikation zur operativen Entbindung oder als Geburtsrisiken). Zur leichteren Unterscheidung werden die Diagnosen im Folgenden umbenannt in Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung), Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) und Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung). Die im Fragebogen ebenfalls enthaltene Ziffer 66 mit dem Feld ‚Eklampsie‘ wurde nicht in die Analyse mit einbezogen, da sich bei der statistischen Auswertung zeigte, dass das Feld scheinbar von den Ärzten nicht ge-

wissenschaft ausgefüllt worden war. Egal welche Parameter und Kombinationen analysiert wurden, es resultierte immer eine Häufigkeit von 0,1%. Dies wurde als nicht aussagefähig erachtet. Zusätzlich wurde noch die Diagnose 63 (Frühgeburt) aus Katalog B (Geburtsrisiken) in die Analyse mit einbezogen. Die Diagnose wurde zusammengefasst als Diagnose 63b (Frühgeburt als Geburtsrisiko).

In den aktuellen AWMF-Leitlinien<sup>34</sup> wird eine andere Unterteilung vorgenommen:<sup>34</sup> Dort wird unterschieden zwischen Gestationshypertonie (Blutdruckwerte nach der 20. Schwangerschaftswoche über 140/90 mmHg), Präeklampsie (Gestationshypertonie und Proteinurie  $\geq 300$  mg/24h), schwerer Präeklampsie, Eklampsie (im Rahmen einer Präeklampsie auftretende Krampfanfälle), HELLP-Syndrom, chronischer Hypertonie und Propfpräeklampsie.<sup>34</sup> In manchen Fällen wird noch unterschieden zwischen einer leichten Schwangerschaftshypertonie mit einem systolischen Blutdruck von 140-159 mmHg und einer schweren Schwangerschaftshypertonie mit einem Blutdruck von über 160/110 mmHg.<sup>2</sup> Eine schwere Präeklampsie liegt vor, wenn zusätzlich zur Präeklampsie noch eines der folgenden Kriterien erfüllt wird: Nierenfunktionseinschränkung, Leberbeteiligung, Lungenödem oder Zyanose, hämatologische Störungen, neurologische Symptome, fetale Wachstumsretardierung oder Blutdruck  $\geq 170/110$  mmHg. Bluthochdruck mit 140/90mmHg oder mehr vor der 20. Schwangerschaftswoche wird als chronische Hypertonie bezeichnet. Das HELLP-Syndrom ist eine Sonderform der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und geht einher mit einer Hämolyse, erhöhten Leberenzymen und verminderter Thrombozytenzahl. Eine Propfpräeklampsie liegt entweder vor bei einer chronischen Hypertonie mit einer zusätzlichen Gestationsproteinurie oder bei einer chronischen Hypertonie, einer vor der 20. Schwangerschaftswoche bestehende Proteinurie und einer zusätzlichen nach der 20. Schwangerschaftswoche auftretenden Entwicklung wie plötzlichem Anstieg der Proteinurie, des Blutdruckes oder einem klinischen Merkmal der schweren Präeklampsie.<sup>34</sup> Die Einteilung der AWMF-Leitlinien erscheint um einiges genauer als die Unterteilung des „Perinatologischen Basis- Erhebungsbogens“. Da das Studiendesign eine retrospektive Betrachtungsweise vorgibt, ließ sich die Unterteilung im Fragebogen nicht beeinflussen.

Die Plausibilitätsprüfung, Vorbereitung und Darstellung der Daten erfolgte durch Herrn Dipl. phys. U. Falkert, einem ehemaligen Angestellten der Universitätsfrauenklinik. Die Daten wurden, so wie sie zur Verfügung gestellt wurden, übernommen und zur weiteren Berechnung genutzt.

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS Version 15.0 im Rechenzentrum der Universität Rostock. Hier wurden zuerst das Auftreten der verschiedenen Diagnosen bei Nichtraucherinnen und Raucherinnen betrachtet. Um die Ergebnisse vergleichen zu

können, wurden die relativen Häufigkeitsunterschiede berechnet. Bestätigt oder abgelehnt wurden die Ergebnisse mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zur Signifikanzberechnung. Der Chi-Quadrat-Test dient dazu, den Zusammenhang zwischen zwei oder mehreren Merkmalen zu untersuchen. Er überprüft, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden.<sup>35</sup> Es wird entschieden, ob die Ergebnisse nur zufällig vorhanden, oder verallgemeinerbar sind.<sup>36</sup> In dieser Studie wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson hat zur Voraussetzung, dass nur in maximal 20% der Zellen der Kreuztabelle erwartete Häufigkeiten kleiner als 5 auftreten dürfen. Die Zeilen- und Spaltensummen müssen stets größer als Null sein.<sup>37</sup> Bei der großen Fallzahl dieser Studie stellte diese Voraussetzung kein Problem dar. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $>0,05$  als nicht signifikant, ein Signifikanzniveau von  $<0,05$  als signifikant,  $<0,01$  als sehr signifikant und  $<0,001$  als hoch signifikant bewertet. Eine Signifikanz von  $<0,05$  besagt, dass die Ergebnisse nicht zufällig, sondern verallgemeinerbar sind. Mit Hilfe der Odds Ratio (OR) wurde die Risikoberechnung vorgenommen. Die Odds Ratio setzt sich aus einem Chancenverhältnis zusammen. Die Chance für ein Ereignis bildet sich aus dem Quotient der Wahrscheinlichkeit für sein Eintreten einerseits und der Wahrscheinlichkeit für sein Nicht-Eintreten andererseits. Die Odds Ratio entwickelt sich dann aus dem Verhältnis dieser zwei Chancen.<sup>38</sup> So erbringt sie Aufschluss über den Zusammenhang zweier Faktoren.<sup>39</sup> Eine OR von 1 wurde so gewertet, dass die Erkrankungschancen gleich sind, bei einer OR  $>1$  ist die Erkrankungschance unter Exposition größer und bei einer OR  $<1$  ist die Situation einer Prävention gegeben. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests zur Signifikanzberechnung und der Odds Ratio, lassen sich also relevante Ergebnisse unterstreichen und darstellen, sowie nicht relevante Ergebnisse aufdecken.

Zusätzlich wurden die Raucherinnen anhand des Zigarettenkonsums gruppiert, um zu sehen, ob es einen Dosis-abhängigen Effekt gibt. Patientinnen mit 1-5 Zigaretten pro Tag wurden definiert als 'Raucher Gruppe 1' (Wenig- oder Gelegenheitsraucher), Patientinnen mit 6-20 Zigaretten pro Tag wurden als 'Raucher Gruppe 2' eingestuft (entspricht bis zu einer Schachtel Zigaretten pro Tag) und als 'Raucher Gruppe 3' wurden alle Patientinnen definiert die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchten.

Ergänzend wurden noch die verschiedenen Parameter Body-Mass-Index (BMI), Alter und Gravität hinzugezogen, um zu sehen, ob sich die Häufigkeitsunterschiede der verschiedenen Diagnosen änderten. Beim BMI wurde eine Unterteilung in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas vorgenommen. Die Einteilung stützt sich auf die Empfehlungen der World Health Organisation (WHO).<sup>40</sup> Als Untergewicht wurde ein BMI unter 18,49 definiert, als Normalgewicht ein BMI von 18,50 bis 24,99, als Übergewicht ein BMI von 25 bis 29,99 und als Adipositas wurde ein BMI von über 30 angesehen. Beim Alter wurde eine Gruppierung in drei



Altersklassen vorgenommen: Die unter 18-Jährigen, die 18- bis 35-Jährigen und die über 35-Jährigen. So wurden die Schwangeren auch nach dem Basis-Erhebungsbogen in verschiedene Risikogruppen eingeteilt. Bei den unter 18- und über 35-jährigen Frauen wird ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen gefunden.<sup>41</sup> Bei der Gravidität wurde unterteilt in Primigravidae, Plurigravidae und Multigravidae. Primigravidae wurden definiert als Frauen ohne vorhergehende Schwangerschaft. Dies bedeutet, dass sie zum Zeitpunkt der Studie zum ersten Mal schwanger waren. Plurigravidae wurden definiert als Frauen in der 2. bis 5. Schwangerschaft. Als Multigravidae wurden die Frauen bezeichnet, welche sich in der mindestens 6. Schwangerschaft befanden.<sup>42</sup> Auch bei allen zusätzlichen Analysen wurde die Signifikanz mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes ermittelt und wenn möglich die Odds Ratio berechnet.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Microsoft Office Excel 2003.

Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe von „PubMed-U.S. National Library of Medicine“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), wo gezielt nach wissenschaftlichen Abhandlungen und Zeitschriftenartikeln zu dem betreffenden Thema gesucht wurde. Insgesamt wurden über 100 Artikel für diese Arbeit als Quelle genutzt. Die komplette Aufzählung der verwendeten Literatur erfolgt im Literaturverzeichnis.

Außerdem wurden Fachbücher der Gynäkologie zu Rate gezogen. Darunter von Haag, Hanhart und Müller „Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis“, erschienen bei den Medizinischen Verlags- und Informationsdiensten in Breisach, 2009, von Manfred Stauber und Thomas Weyerstahl „Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe“, erschienen beim Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007, sowie von Marion Kiechle „Gynäkologie und Geburtshilfe, erschienen im Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2007.

Zur Hilfe bei der Statistikberechnung mit SPSS dienten die Bücher „Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin“ von Helga Krentz, erschienen im Shaker Verlag. Verwendet wurden „Band 1: Beschreibende Statistische Analysen“ erschienen 2008, „Band 2: Schließende Statistische Analysen“, ebenfalls 2008 erschienen und „Band 3: Grafische Darstellung statistischer Kennwerte“ von 2009.

Ärztammer Mecklenburg/Vorpommern		Perinatologischer Basis-Erhebungsbogen
1 Klinik	Geburtsnummer	
2 Anzahl Mehrlinge	lfd.Nr. des Mehrlings	
3 Geburtsjahr der Schw.	PLZ des Wohnorts	
4 Herkunftsland: Deutschland <u>ja</u>	Anderes Land lt.Schl.	
5 Mutter alleinstehend <u>nein/ja</u>	Tätigkeit d.Partners lt.Schl.	
6 Berufst.währ.jetz.SS <u>nein/ja</u>	Tätigkeit der Mutter	
7 Anzahl vorrausgeg.SS	davon waren Lebendgeb.	
Totgeb.	Aborte	Abbrüche
		EU
8 Durchschn.Zig.-Konsum/Tag (nach Bekanntw.der SS)	18 Röteln-Immunität vorliegend <u>nein/ja/unbekannt</u>	
9 Berufstätigkeit als Belastung empfunden <u>nein/ja</u>	19 Erste Ultraschall-U.(SSW)	
10 Schwangere während der SS einem Arzt/ Belegarzt der Geburtsklinik vorgestellt <u>nein/ja</u>	Gesamtzahl Ultraschall-U.	
11 SS im Mutterpass als Risiko-SS dokumentiert <u>nein/ja</u>	20 Chorionzottenbiopsie <u>nein/ja</u>	
Schwangere erscheint ohne Mutterpass <u>ja</u>	21 Amniozent.b.22.SSW <u>nein/ja</u>	
12 Anzahl der Präpartalen Klinikaufenthalte während d. SS	Amniozent.n. 22.SSW <u>nein/ja</u>	
13 Gesamter stat.Aufenthalt während SS in Tagen	22 Hormonelle SS-Überw.im letzten Trimenon <u>nein/ja</u>	
14 Erst-Untersuchung (SSW)	23 CTG ante partum <u>nein/ja</u>	
Gesamtanzahl Vorsorge-U.	Wehenbelastungstest <u>nein/ja</u>	
15 Körpergewicht bei Erstuntersuchung (volle kg)	24 i.v.Tokol.Dauer (Tg.)	orale Tokol. <u>nein/ja</u>
16 letztes Gewicht vor Geburt (volle kg)	Cerclage <u>nein/ja</u>	
17 Körpergröße (cm)	25 Lungenreifebehandlung <u>ja</u>	zuletzt am
	26 Berechneter,ggf.korrigierter Geburtstermin	
	falls nicht bekannt,Tragzeit nach klinischem Befund	
	27 Schwangerschafts-Risiken: <u>nein</u>	
	bzw.lt.Kat. A/B	
28 Geburt geplant gewesen in dieser Klinik <u>nein/ja</u>	39 Anästhesien <u>nein/ja</u> wenn ja:	
wenn nein: in anderer Klinik <u>ja</u>	Vollnarkose bei Geburt <u>ja</u>	Pudendusanästhesie <u>ja</u>
als Praxisgeburt <u>ja</u>	Lokalinfiltration vor Epi <u>ja</u>	Epi/Periduralanästhesie <u>ja</u>
29 Außerhalb der Klinik geboren <u>nein/ja</u>	Parazervikalanästhesie <u>ja</u>	sonst. <u>ja</u>
30 Aufnahmezeit geb./gyn.Abt. (zur Geburt führend)	40 Geburtsrisiken <u>nein</u>	bzw.lt.Kat.C
31 MM-Weite (cm) bei Aufnahme	41 Lage: regelrechte Schädellage <u>ja</u>	
Aufnahme CTG <u>nein/ja</u>	regelwidrige Schädellage <u>ja</u>	
32 medikamentöse Cervixreifung <u>nein/ja</u>	Beckenendlage <u>ja</u>	Querlage <u>ja</u>
33 Geb.-Eintlg. <u>nein/ja</u> wenn ja:mit Oxyt. <u>ja</u>	42 Entbindungs-Mod.: spontan/Manualhilfe <u>ja</u>	
Prostagl.i.v. <u>ja</u> durch Blasensprung <u>ja</u> sonst. <u>ja</u>	Extraktion <u>ja</u>	prim.Sectio <u>ja</u> sek.Sectio <u>ja</u>
Ind.laut Kat.C	Forceps <u>ja</u>	Vakuum <u>ja</u> sonst. <u>ja</u>
34 Blasensprung vor Geburtsbeginn <u>nein/ja</u>	43 Indikationen zur op.Entb. lt.Kat. C	
Datum/Uhrzeit	44 Episiotomie <u>nein/ja</u>	
35 Wehenmittel sub partu <u>nein/ja</u> Tokolyse s.p. <u>nein/ja</u>	45 Geb.-Dau.ab Beg.Regelmäß.Wehen bis Kindsgeb. (Std.)	
36 Fetalblut-A. <u>nein/ja</u>	46 Dauer der Pressperiode (min.)	
Geburts-CTG: ext. <u>ja</u> intern <u>ja</u> keines <u>ja</u>	47 Hebamme anwesend <u>nein/ja</u>	
37 Kontinuierliches CTG ab MM-Weite (cm) bis Geburt	48 Arzt anw. <u>nein/ja</u>	Pädiater anw. <u>nein/ja</u>
38 Analgetika <u>nein/ja</u>		
49 Tag der Geburt	Uhrzeit der Geburt	
50 Geschlecht: männlich <u>ja</u>	weiblich <u>ja</u>	
51 Geb.-Gew. Länge(cm)	Kopfumf.	
52 Reanim.im Kreißl.:		
Maske <u>ja</u> Intub. <u>ja</u> Pufferung <u>ja</u> Volumen <u>ja</u>		
53 Tod vor Klinikaufnahme <u>ja</u>	Tod ante partum <u>ja</u>	
54 Tod sub partu <u>ja</u>	Todeszeitpunkt unbekannt <u>ja</u>	
55 Regelmäßige Eigenatmung innerhalb 1 Min. <u>nein/ja</u>		
56 APGAR 1' 5' 10' Nabelschnurarterien-pH		
57 Erste kinderärztliche Untersuchung		
66 Mütterl.-Kompl. <u>nein/ja</u>	Fieber im Wo.-Bett(38°C>2 Tg) <u>ja</u>	
Wenn ja:Plazentalösungsstör. <u>ja</u> DR III.-IV. Grad <u>ja</u>	Blutung >1000ml <u>ja</u>	Anämie Hb <10g/dl <u>ja</u>
sonstige Geburtsverletzungen <u>ja</u>	sonst. Komplikationen <u>ja</u>	
Hysterektomie/Lap. <u>ja</u>	Wundheilungsstörungen <u>ja</u>	
Eklampsie <u>ja</u> tiefe Thrombose/Embolie <u>ja</u> Sepsis <u>ja</u>	67 Mutter nach Hause entlassen	
	Verlegt	Verstorben

Tabelle 2: Schema des Perinatologischen Basis- Erhebungsbogens

**Nationalitätenschlüssel**

- 01 Mittel- und Nordeuropa, Nordamerika, A, CH, F, B, NL, L, GB, DK, S, N, SF
- 02 Mittelmeerländer: YU, GR, I, E, P, Israel, Malta, Zypern
- 03 Osteuropa: SU, PL, CS, RO, BG, H
- 04 Mittlerer Osten (incl. TR, Afghanistan und Pakistan) und Nordafrika (arab. Länder)
- 05 Asien (exclus. 4)
- 06 sonstige Staaten

**Berufsschlüssel**

- 01 Hausfrau/-mann
- 02 in Ausbildung
- 03 Sozialhilfeempfänger
- 04 un-/angeleitete Arbeiter
- 05 Facharbeiter (z.B. Maurer), einfache Beamte (z.B. Briefträger), ausführende Angestellte (z.B. Verkäufer, Sekretärin)
- 06 höchstqualifizierte Facharbeiter (z.B. Meister), mittlere/gehobene Beamte (z.B. Inspektor, Amtmann), qualifizierte Angestellte (z.B. Kassierer, Sachbearbeiter), Selbstständige mit kleinerem/mittlerem Betrieb
- 07 höhere/leitende Beamte (z.B. Regierungsrat, Oberstudiendirektor), höchstqualifizierte Angest. (z.B. wiss. Mitarbeiter, Abteilungsleiter) Selbstständige mit größerem Betrieb (incl. freie Berufe)

**Katalog A (zu Zeile 27) (identisch mit Mutterpass) Anamnese und allgemeine Befunde**

- Kennziffer, (ICD9- Ziffer)
- 01 Familiäre Belastung (Diabetes, Hypertonie, Missbildungen, genetische Krankheiten, psychische Krankheiten)
- 02 Frühere eigene schwere Erkrankungen (z.B. Herz, Lunge, Leber, Nieren, ZNS, Psyche)
- 03 Blutungs-/Thromboseneigung
- 04 Allergie
- 05 Frühere Bluttransfusionen
- 06 Besondere psychische Belastung (z.B. familiäre oder berufliche) (648.4)
- 07 Besondere soziale Belastung (Integrationsprobleme, wirtsch. Probleme) (648.9)
- 08 Rhesus-Inkompatibilität (bei vorangeg. SS.) (656.1)
- 09 Diabetes mellitus (648.0)
- 10 Adipositas
- 11 Kleinwuchs
- 12 Skelettanomalien
- 13 Schwangere unter 18 Jahren
- 14 Schwangere über 35 Jahren (659.-)
- 15 Vielgebährende (mehr als 4 Kinder)
- 16 Zustand nach Sterilitätsbehandlung
- 17 Zustand nach Frühgeburt (vor Ende der 37. SSW)
- 18 Zustand nach Mangelgeburt
- 19 Zustand nach 2 oder mehr Aborten/Abbrüchen)
- 20 Totes/geschädigtes Kind in der Anamnese
- 21 Komplikationen bei vorausgegangenen Entbindungen
- 22 Komplikationen post partum
- 23 Zustand nach Sectio
- 24 Zustand nach anderen Uterusoperationen (654.2)
- 25 Rasche Schwangerschaftsfolge (weniger als 1 Jahr)
- 26 Andere Besonderheiten

**Katalog B (zu Zeile 27) (identisch mit Mutterpass) Besondere Befunde im Schwangerschaftsverlauf**

- Kennziffer, (ICD9- Ziffer)
- 27 Behandlungsbedürftige Allgemeinerkrankungen (648.-)
- 28 Dauermedikation
- 29 Abusus (648.-)
- 30 Besondere psychische Belastung (648.4)
- 31 Besondere soziale Belastung (648.9)
- 32 Blutungen vor der 28 SSW (640.-)
- 33 Blutungen nach der 28 SSW (641.-)
- 34 Placenta praevia (641.-)
- 35 Mehrlingsschwangerschaft (651.-)
- 36 Hydramnion (657)
- 37 Oligohydramnie (658.0)
- 38 Terminunklarheit (646.9)
- 39 Placenta-Insuffizienz (654.5)
- 40 isthmozervikale Insuffizienz (654.5)
- 41 Vorzeitige Wehentätigkeit (644.-)
- 42 Anämie (648.2)
- 43 Harnwegsinfektion (646.6)
- 44 Indirekter Coombstest positiv (656.1)
- 45 Risiko aus anderen serologischen Befunden
- 46 Hypertonie (Blutdruck über 140/90) (642.-)
- 47 Eiweißausscheidung über 1‰ (entsprechend 1000mg/l) oder mehr (646.2)
- 48 Mittelgradige- schwere Ödeme (646.1)
- 49 Hypotonie (669.2)
- 50 Gestationsdiabetes (648.0)
- 51 Lageanomalie (652.-)
- 52 Andere Besonderheiten (646.9)

*Tabelle 3: Schema der Kataloge des Perinatalogischen-Basis-Erhebungsbogens Teil I*

**Katalog C (zu Zeilen 33, 40, 43) Indikationen zur Geburtseinleitung und operativen Entbindung, Geburtsrisiken**

Kennziffer, (ICD9- Ziffer)

- 60 Vorzeitiger Blasensprung (658.1)
- 61 Überschreitung des Termins (645)
- 62 Missbildung, intrauteriner Fruchttod (655/ 656.4)
- 63 Frühgeburt (644.1)
- 64 Mehrlingsschwangerschaft (651.-)7
- 65 Plazentainsuffizienz (Verdacht auf) (656.5)
- 66 Gestose/Eklampsie (642.5)
- 67 RH-Inkompatibilität (656.1)
- 68 Diabetes mellitus (648.0)
- 69 Zustand nach Sectio oder anderen Uterusoperationen (654.2)
- 70 Plazenta praevia (641.2)
- 71 Vorzeitige Plazentalösung (641.2)
- 72 Sonstige uterine Blutungen (641.9)
- 73 Amnion-Infektionssyndrom (Verdacht auf) (658.4)
- 74 Fieber unter der Geburt (659.2)
- 75 Mütterliche Erkrankung (648.-)
- 76 Mangelnde Kooperation der Mutter
- 77 Pathologisches CTG oder auskultatorisch schlechte kindl. Herztöne (656.3)
- 78 Grünes Fruchtwasser (656.3)
- 79 Azidose während der Geburt (festgestellt durch Fetalblutanalyse) (656.3)
- 80 Nabelschnurvorfall (663.0)
- 81 Verdacht auf sonstige Nabelschnurkomplikationen (663.9)
- 82 Protrahierte Geburt/Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode (662.0)
- 83 Protrahierte Geburt/Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode (662.2)
- 84 Absolutes oder relatives Missverhältnis zwischen kindlichem Kopf und mütterlichem Becken (653.4)
- 85 drohende/erfolgte Uterusruptur (660.8/ 665.1)
- 86 Querlage/Schräglage (652.2)
- 87 Beckenendlage (652.3)
- 88 Hintere Hinterhauptslage (660.3)
- 89 Vorderhauptslage (652.5)
- 90 Gesichtslage/Stirnslage (652.4)
- 91 Tiefer Querstand (660.3)
- 92 Hoher Geradstand (652.5)
- 93 Sonstige regelwidrige Schädelagen (652.8)
- 94 Sonstiges

**Katalog D (zu Zeilen 58, 61, 65) Postpartale Krankheiten/Störungen, Verlegungsgründe, Diagnose bei Verstorbenen)**

Kennziffer, (ICD9- Ziffer)

- 01 Unreife/Mangelgeburt (765)
- 02 Asphyxie/Hypoxie/Zyanose (768)
- 03 Atemnotsyndrom/kardiopulmonale Krankheit (769)
- 04 andere Atemstörungen (770)
- 05 Schockzustand (785)
- 06 Ikterus (774)
- 07 hämolytische Krankheit (Rh-, ABO-Isoimmunisierung etc.) (773)
- 08 hämatologische Störung (Anämie, Polyglobulie etc.) (776)
- 09 Stoffwechselstörungen (mütterl. Diabetes, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Elektrolytstörung) (775)
- 10 hereditäre Stoffwechseldefekte (Aminosäuren (270), Galaktose, Fruktose (271), AGS (255), Mukoviszidose (277))
- 11 Schilddrüsenstörungen (Hypothyreose (243), Struma (246))
- 12 Blutungskrankheiten (Darm/ Nabel) (772)
- 13 intrakranielle Blutungen
- 14 Krämpfe, Enzephalopathie (Apathie, Hyperexzitabilität, Hemisyndrom) (779)
- 15 gastrointestinale Störungen (Erbrechen/Durchfall), Ernährungsprobleme (777)
- 16 Verletzungen/Frakturen/Paresen (767)
- 17 generalisierte Infektion (TORCH etc. (771), Sepsis (038), Meningitis (320))
- 18 umschriebene Infektionen (Schälblasen, Konjunktivits etc. ) (771)
- 19 zur Beobachtung
- 20 Sonstiges
- 25 Chromosomenanomalie (DOWN-, PÄTAU-, EDWARDS- Syndrom etc.) (758)
- 26 (andere) multiple Missbildungen
- 27 Anenzephalus (740)
- 28 Neuralrohrdefekt (Spina bifida, Zelen) (741)
- 29 Hydrozephalus, Mikrozephalie, andere zerebrale Anomalien (742)
- 30 Anomalie Auge (743), Ohr/Hals (744)
- 31 Anomalie Herz/große Gefäße (745-747)
- 32 Anomalie Respirationstrakt (Nase bis Lunge) (748)
- 33 Gaumen- und Lippenpalten (749)
- 34 Anomalie Ösophagus/Magen (750)
- 35 Anomalie Darm/Leber/Pankreas (751)
- 36 Anomalie Niere/Blase/Urethra (753)
- 37 Anomalie Genitalorgane (752)
- 38 Anomalie Knochen/Gelenke/Muskeln (755, 756)
- 39 Zwerchfellmissbildung (7566)
- 40 Gastroschisis/Omphalozele (7567.1)
- 41 Anomalie Körperdecke (Nävi, Ichtyosis etc.) (757)
- 42 Hernien (550- 553)7
- 43 biomechanische Verformung (d. Lage-, Haltungsanomalie, Hüftdysplasie, Hüftluxation) (754)
- 44 andere Anomalie

Tabelle 4: Schema der Kataloge des Perinatalogischen-Basis-Erhebungsbogens Teil II

## 5. Ergebnisse

Der Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und hypertensiven Erkrankungen oder Hypotonie in der Schwangerschaft wird anhand unterschiedlicher Analysen überprüft. Zunächst erfolgt der Vergleich der relativen Häufigkeiten zwischen Nichtraucherinnen und Raucherinnen bezüglich des Auftretens der verschiedenen Diagnosen. Anschließend wird das Auftreten der Erkrankungen noch einmal anhand unterschiedlicher Rauchergruppen analysiert.

Danach werden drei verschiedene Parameter hinzugezogen, um deren Einfluss auf das Auftreten der Erkrankungen zu prüfen. Analysiert werden Nichtraucherinnen und Raucherinnen mit unterschiedlichem Body-Mass-Index (BMI), unterschiedlichem Alter und unterschiedlicher Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften. Zusätzlich wird auch hier jeweils eine Unterteilung der Raucherinnen in unterschiedliche Rauchergruppen vorgenommen. Anschließend wird untersucht, ob sich die Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen ändert, wenn eine Frühgeburtlichkeit ausgeschlossen wird. Hierzu werden die Fälle von Patientinnen ohne Frühgeborene und Patientinnen mit Frühgeborenen analysiert. Zum Vergleich steht die zuvor betrachtete Gruppe der jeweiligen Diagnose. Zum Schluss werden die wichtigsten Ergebnisse noch einmal zusammengefasst und aufgezeigt.

### 5.1. Hypertensive Erkrankungen und Hypotonie bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen

Von den insgesamt 43196 (57,5%) Fällen mit Angabe des Zigarettenkonsums pro Tag waren 75,7% (32678) Nichtraucherinnen und 24,3% (10518) Raucherinnen. Bei den restlichen Fällen fehlte die Angabe des Zigarettenkonsums. Diese wurden in den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

#### Diagnose 46 (Hypertonie)

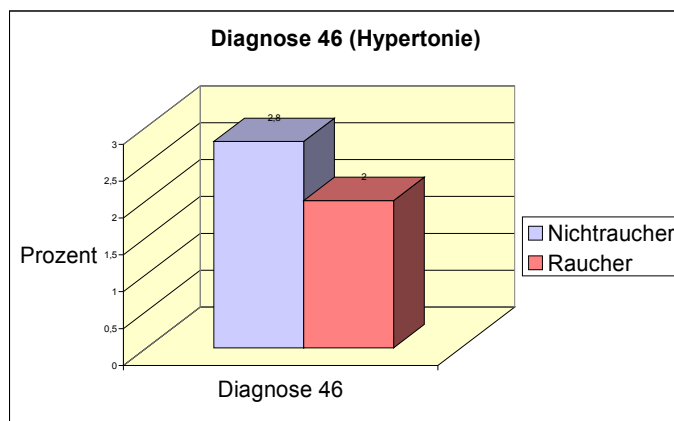


Abbildung 1: Diagnose 46 (Hypertonie)

	Diagnose 46
Nichtraucher	916 (2,8%)
Raucher	206 (2,0%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$

Odds Ratio: 0,693

Abbildung 1 zeigt die relativen Häufigkeiten von Diagnose 46 (Hypertonie) in Abhängigkeit vom Rauchverhalten. Insgesamt hatten 2,8% der Nichtraucherinnen eine Hypertonie, während von den Raucherinnen mit nur 2,0% deutlich weniger an einer Hypertonie erkrankten. Mit  $p=0,001$  ist dieser Häufigkeitsunterschied hoch signifikant. Die Tatsache, dass Raucherinnen seltener an Hypertonie erkranken, ist also verallgemeinerbar. Die Odds Ratio beträgt 0,693. Raucherinnen haben somit ein geringeres Risiko an einer Hypertonie zu erkranken als Nichtraucherinnen. Es scheint sich also um die Situation einer „Prävention“ zu handeln.

### Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

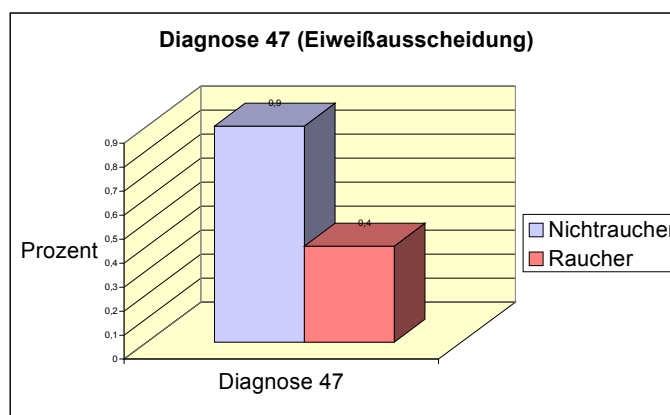


Abbildung 2: Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

	Diagnose 47
Nichtraucher	282 (0,9%)
Raucher	46 (0,4%)

Chi-Quadrat-Test:  $p=0,001$

Odds Ratio: 0,505

Abbildung 2 stellt die relativen Häufigkeiten von Diagnose 47 (Eiweißausscheidung) bei unterschiedlichem Rauchverhalten dar. Es wird ersichtlich, dass 0,9% der Nichtraucherinnen und 0,4% der Raucherinnen eine Eiweißausscheidung hatten. Bei den Raucherinnen waren es also deutlich weniger. Mit  $p=0,001$  ist auch diese Häufigkeitsverteilung hoch signifikant und kann somit verallgemeinert werden. Die Odds Ratio beträgt 0,505. Das Risiko für Raucherinnen eine Eiweißausscheidung zu bekommen ist also um die Hälfte reduziert. Insgesamt fällt auf, dass es hier aber deutlich weniger Erkrankungsfälle sind, als bei der Hypertonie. Da die Eiweißausscheidung im Krankheitsverlauf der Präeklampsie erst später auftritt, ist die niedrigere Anzahl von Frauen, die an einer Eiweißausscheidung leiden, nicht verwunderlich.<sup>43</sup>

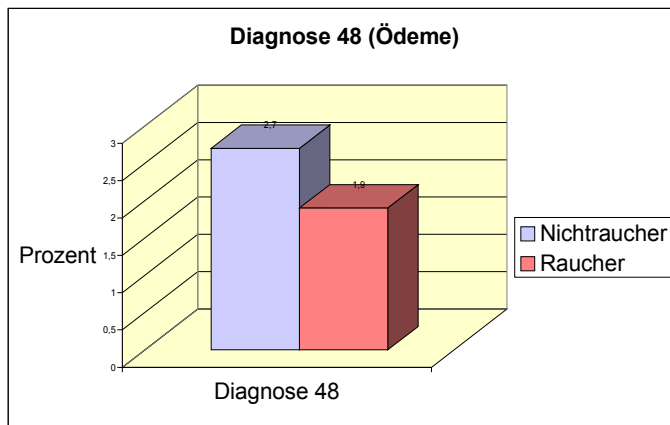
**Diagnose 48 (Ödeme)**

Abbildung 3: Diagnose 48 (Ödeme)

	Diagnose 48
Nichtraucher	872 (2,7%)
Raucher	202 (1,9%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$ 

Odds Ratio: 0,714

Auch in Abbildung 3 wird nach Nichtraucherinnen und Raucherinnen aufgeteilt. Es fällt auf, dass 2,7% der Nichtraucherinnen an Ödemen litten, während es bei den Raucherinnen nur 1,9% waren. Hier zeigt sich also genauso wie zuvor, dass bei Raucherinnen die Diagnose, in diesem Fall Diagnose 48 (Ödeme), deutlich seltener auftritt. Mit  $p = 0,001$  ist dieses Ergebnis ebenfalls hoch signifikant. Auch die Odds Ratio mit 0,714 unterstreicht das geringere Risiko für Raucherinnen, Ödeme zu bekommen.

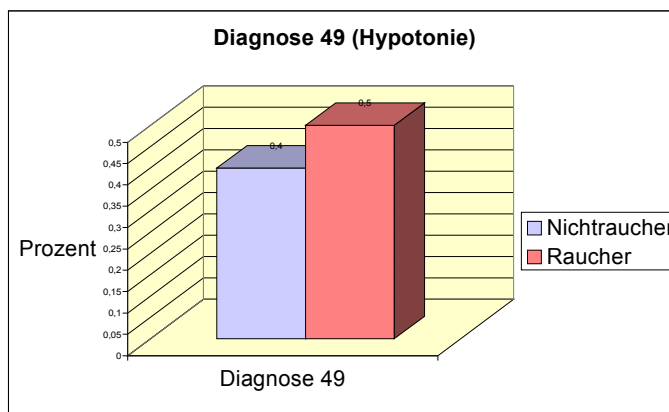
**Diagnose 49 (Hypotonie)**

Abbildung 4: Diagnose 49 (Hypotonie)

	Diagnose 49
Nichtraucher	122 (0,4%)
Raucher	50 (0,5%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,148$ 

Odds Ratio: 1,275

In der Abbildung 4 zeigt sich mit der Diagnose 49 (Hypotonie) im Vergleich zu den drei Diagnosen davor ein umgekehrtes Bild. 0,4% der Nichtraucherinnen litten an der Hypotonie, während es bei den Raucherinnen mit 0,5% etwas mehr waren. Allerdings ist dieser Häufigkeitsunterschied sehr gering und mit  $p = 0,148$  auch nicht signifikant. Die Odds Ratio beträgt 1,275. Die Erkrankungschance scheint also unter Exposition (Rauchen) etwas größer zu sein.

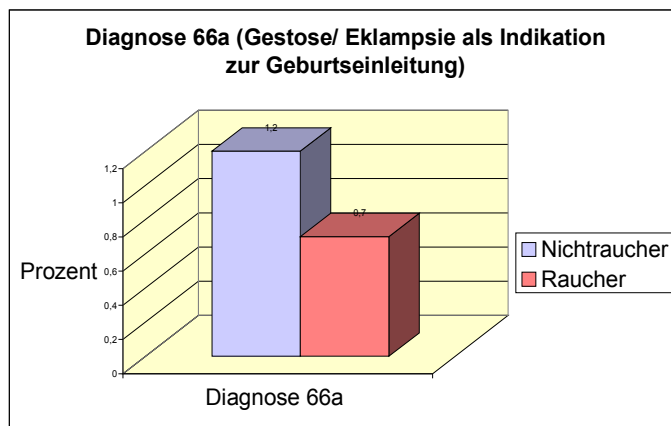
**Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)**

Abbildung 5: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	Diagnose 66a
Nichtraucher	378 (1,2%)
Raucher	74 (0,7%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$ 

Odds Ratio: 0,605

Auch in Abbildung 5 werden die relativen Häufigkeiten der Diagnose, hier Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung), in Abhängigkeit vom Rauchverhalten dargestellt. Es zeigt sich bei den Raucherinnen mit 0,7% wieder ein geringeres Auftreten der Diagnose als bei Nichtraucherinnen mit 1,2% der Patientinnen. Mit  $p = 0,001$  ist diese Häufigkeitsverteilung ebenfalls hoch signifikant. Die Odds Ratio beträgt 0,605 und unterstreicht also den „präventiven“ Effekt des Rauchens.

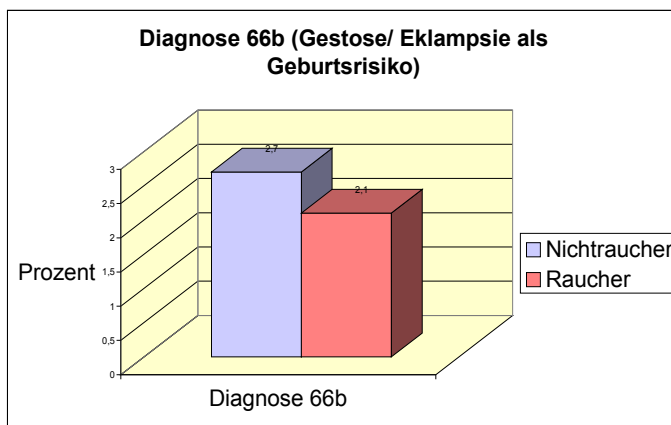
**Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)**

Abbildung 6: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	Diagnose 66b
Nichtraucher	873 (2,7%)
Raucher	217 (2,1%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$ 

Odds Ratio: 0,767

Abbildung 6 stellt ebenfalls die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen der Diagnose mit unterschiedlichem Rauchverhalten dar. Hier wird die Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) dargestellt. Mit 2,7% der Nichtraucherinnen und 2,1% der Raucherinnen, bei denen die Diagnose 66b gestellt wurde, zeigt sich wieder ein selteneres Auftreten der Diagnose bei Raucherinnen. Mit  $p = 0,001$  ist dieses Ergebnis auch hoch signifikant. Die Odds Ratio mit 0,767 bestätigt den Eindruck einer „Prävention“ durch das Rauchen.



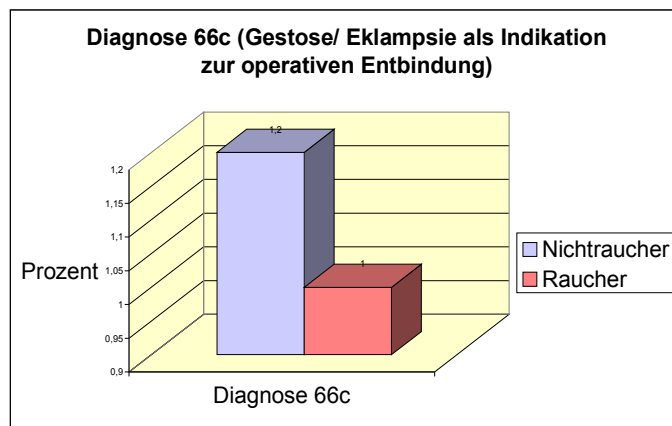
**Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)**

Abbildung 7: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

	Diagnose 66c
Nichtraucher	376 (1,2%)
Raucher	100 (1,0%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,083$

Odds Ratio: 0,825

Auch in Abbildung 7 bestätigen sich die beobachteten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Diagnosen. Bei 1,2% der Nichtraucherinnen wurde Diagnose 66c gestellt (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung), während es bei den Raucherinnen nur 1,0% waren. Mit  $p = 0,083$  ist dieses Ergebnis aber nicht signifikant. Die Odds Ratio mit 0,825 ist jedoch unter 1 und bestätigt so den „präventiven“ Effekt des Rauchens.

Insgesamt zeigen zahlenmäßig mehr Patientinnen 'Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko', als 'Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung' oder 'Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung'.

## 5.2. Hypertensive Erkrankungen und Hypotonie bei verschiedenen Rauchergruppen

Unter den insgesamt 43196 Patientinnen mit Angabe des Zigarettenkonsums pro Tag, befanden sich 75,7% (32678) Nichtraucherinnen, 9,6% (4144) rauchten 1-5 Zigaretten pro Tag ('Raucher Gruppe 1'), 14,5% (6274) rauchten 6-20 Zigaretten pro Tag ('Raucher Gruppe 2') und 0,2% (100) rauchten mehr als 20 Zigaretten pro Tag ('Raucher Gruppe 3'). Die 'Raucher Gruppe 3' ist im Hinblick auf die Auswertung wegen der geringen Fallzahl eventuell problematisch. Das Ergebnis ist weniger repräsentativ als die Ergebnisse der weitaus größeren Gruppen der 'Nichtraucher', 'Raucher Gruppe 1' und 'Raucher Gruppe 2'.

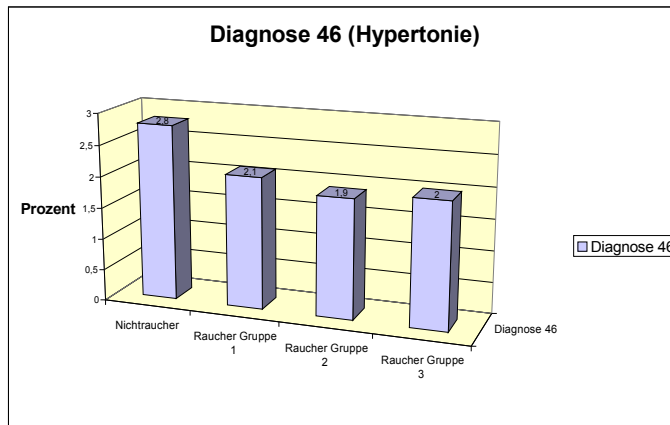
**Diagnose 46 (Hypertonie)**

Abbildung 8: Diagnose 46 (Hypertonie)

	Diagnose 46
Nichteintraucher	916 (2,8%)
Raucher Gruppe 1	87 (2,1%)
Raucher Gruppe 2	117 (1,9%)
Raucher Gruppe 3	2 (2,0%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$ 

Abbildung 8 zeigt die relativen Häufigkeitsunterschiede im Auftreten von Diagnose 46 (Hypertonie) in Abhängigkeit vom Rauchverhalten. Man sieht, dass mit 2,8% bei Nichteintraucherinnen die Diagnose am häufigsten gestellt wurde. Mit zunehmendem Zigarettenkonsum nimmt die Häufigkeit von Diagnose 46 ab: 2,1% der Frauen in 'Raucher Gruppe 1' und 1,9% der Frauen in 'Raucher Gruppe 2' erkrankten an einer Hypertonie. Es scheint also ein dosisabhängiger Effekt vorzuliegen. Bei der 'Raucher Gruppe 3' wurde jedoch mit 2,0% die Diagnose etwas häufiger gestellt als bei der 'Raucher Gruppe 2'. Mit  $p = 0,001$  sind diese Häufigkeitsunterschiede hoch signifikant.

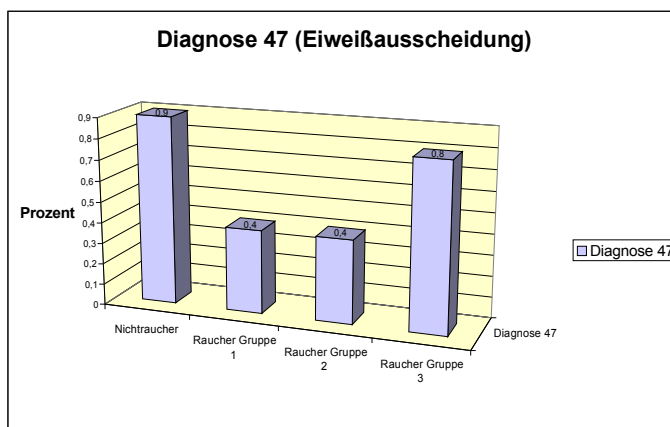
**Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)**

Abbildung 9: Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

	Diagnose 47
Nichteintraucher	282 (0,9%)
Raucher Gruppe 1	17 (0,4%)
Raucher Gruppe 2	28 (0,4%)
Raucher Gruppe 3	1 (0,8%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$ 

In Abbildung 9 zeigen sich ebenfalls Häufigkeitsunterschiede bei unterschiedlichem Rauchverhalten. Während bei 0,9% der Nichteintraucherinnen die Diagnose 47 (Eiweißausscheidung) gestellt wurde, waren es nur noch 0,4% bei der 'Raucher Gruppe 1' und 0,4% bei der 'Raucher Gruppe 2', sowie 0,8% bei der 'Raucher Gruppe 3'. Hier zeigt sich also der dosisabhängige Effekt nicht.

Es zeigt sich aber das bekannte Bild, dass bei Raucherinnen die Diagnose seltener auftritt als bei Nichtraucherinnen. Insgesamt sind die Fallzahlen jedoch recht gering, weshalb man ihre Aussagekraft in Frage stellen muss. Mit  $p = 0,001$  ist diese Häufigkeitsverteilung hoch signifikant.

### Diagnose 48 (Ödeme)

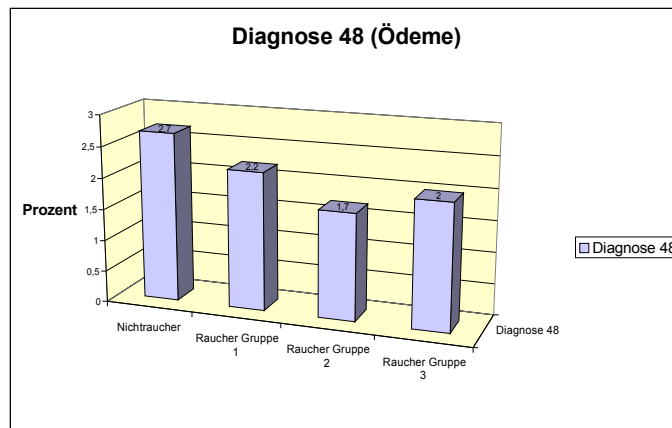


Abbildung 10: Diagnose 48 (Ödeme)

	Diagnose 48
Nichtraucher	872 (2,7%)
Raucher Gruppe 1	92 (2,2%)
Raucher Gruppe 2	108 (1,7%)
Raucher Gruppe 3	2 (2,0%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$

Auch in Abbildung 10 zeigt sich eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der Diagnose 48 (Ödeme) in Abhängigkeit vom Rauchverhalten. 2,7% der Nichtraucherinnen litten an Ödemen, während es in der 'Raucher Gruppe 1' mit nur 2,2% deutlich weniger und in der 'Raucher Gruppe 2' mit nur 1,7% noch weniger Patientinnen waren. Bei der 'Raucher Gruppe 3' sind es mit 2,0% wieder etwas mehr Frauen, bei denen die Diagnose gestellt wurde. Auch hier sind die Häufigkeitsunterschiede hoch signifikant mit  $p = 0,001$ . Es scheint eine angedeutete Dosis-Abhängigkeit vorzuliegen.

Bei den Diagnosen 46 bis 48 zeigt sich jedes Mal, dass bei der 'Raucher Gruppe 3' eine Zunahme der relativen Häufigkeiten vorliegt. Patientinnen dieser Gruppe scheinen in allen 3 Fällen relativ gesehen häufiger eine der Diagnosen gestellt bekommen zu haben als die Patientinnen in 'Raucher Gruppe 2'. Es stellt sich die Frage, ob das Ergebnis der 'Raucher Gruppe 3' wegen der geringen Fallzahl wirklich nicht auswertbar ist, oder ob man dennoch eine Gesetzmäßigkeit ableiten kann und für starke Raucherinnen das Risiko für hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft wieder zunimmt.

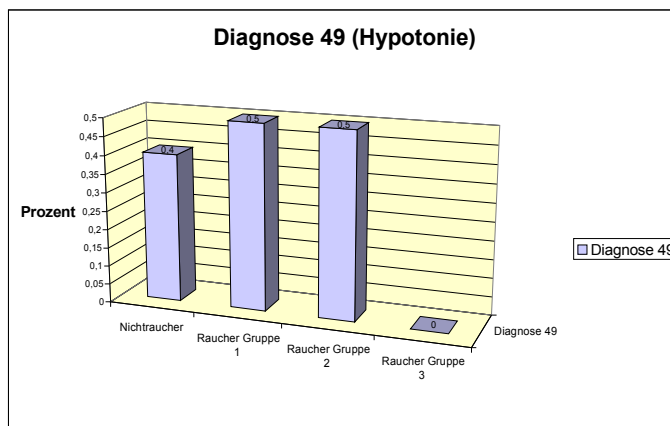
**Diagnose 49 (Hypotonie)**

Abbildung 11: Diagnose 49 (Hypotonie)

	Diagnose 49
Nichtraucher	122 (0,4%)
Raucher Gruppe 1	19 (0,5%)
Raucher Gruppe 2	31 (0,5%)
Raucher Gruppe 3	0 (0,0%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,433$ 

Abbildung 11 zeigt die relative Häufigkeitsverteilung von Diagnose 49 (Hypotonie) in Abhängigkeit vom Rauchverhalten. Dabei fällt auf, dass 0,4% der Nichtraucherinnen und 0,5% der Frauen in 'Raucher Gruppe 1', sowie 0,5% der Frauen in 'Raucher Gruppe 2' an einer Hypotonie litten. Für die 'Raucher Gruppe 3' gibt es keine Fälle mit einer Hypotonie. Es gibt weder große Häufigkeitsunterschiede zwischen den ersten 3 Gruppen, noch einen dosisabhängigen Effekt. Die Fallzahlen sind zusätzlich ziemlich gering, sodass ihre Aussagekraft in Frage gestellt werden muss. Auch ist der Häufigkeitsunterschied mit  $p = 0,433$  nicht signifikant. Es zeigt sich jedoch der bekannte Trend, dass bei Raucherinnen eine Hypotonie etwas häufiger auftritt als bei Nichtraucherinnen.

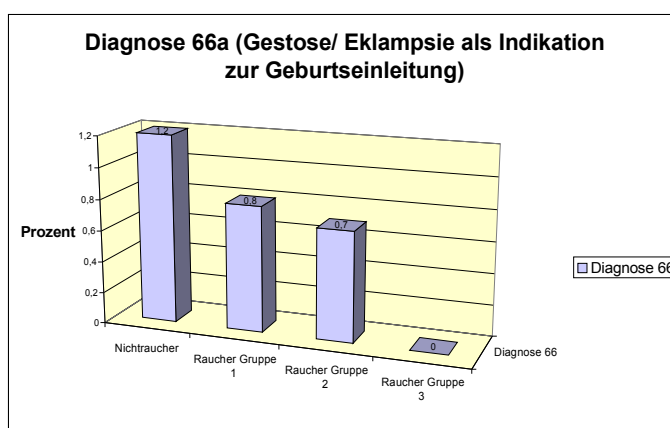
**Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)**

Abbildung 12: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	Diagnose 66a
Nichtraucher	378 (1,2%)
Raucher Gruppe 1	32 (0,8%)
Raucher Gruppe 2	42 (0,7%)
Raucher Gruppe 3	0 (0,0%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,001$ 

In Abbildung 12 kann ebenfalls beobachtet werden, dass es mit unterschiedlichem Rauchverhalten Unterschiede in der relativen Häufigkeitsverteilung gibt. Während bei 1,2% der Nichtraucherinnen die Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung) gestellt

wurde, wurde die Diagnose nur bei 0,8% der Patientinnen in der 'Raucher Gruppe 1' und nur bei 0,7% der Patientinnen in der 'Raucher Gruppe 2' gestellt. Für die 'Raucher Gruppe 3' gibt es gar keine Fälle. Bei den Raucherinnen ist die Diagnose also seltener. Die Werte sind mit  $p = 0,001$  hoch signifikant und erscheinen zusätzlich auch dosisabhängig.

### Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

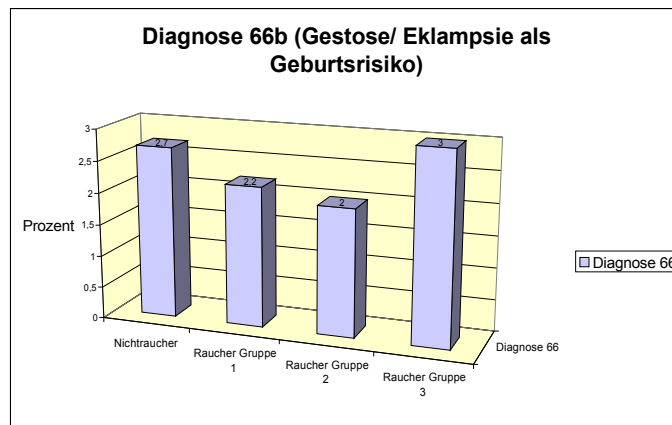
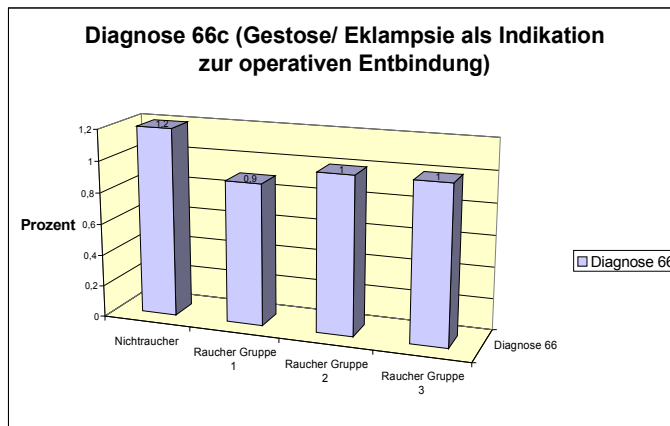


Abbildung 13: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	Diagnose 66b
Nichtraucher	873 (2,7%)
Raucher Gruppe 1	90 (2,2%)
Raucher Gruppe 2	124 (2,0%)
Raucher Gruppe 3	3 (3,0%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,005$

Abbildung 13 unterstreicht ebenfalls Unterschiede in der relativen Häufigkeitsverteilung bei unterschiedlichem Zigarettenkonsum. Bei 2,7% der Nichtraucherinnen wurde die Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) gestellt. Jedoch zeigte sich bei nur 2,2% der Frauen in 'Raucher Gruppe 1' und nur 2,0% der Frauen in 'Raucher Gruppe 2' eine Gestose oder Eklampsie als Geburtsrisiko. Mit  $p = 0,005$  ist das Ergebnis sehr signifikant. Auch hier scheint die Erkrankungsrate dosisabhängig zu sein. Nur die 'Raucher Gruppe 3' fällt aus der Gesetzmäßigkeit heraus. In der 'Raucher Gruppe 3' scheint die Diagnose relativ gesehen am häufigsten gestellt zu werden. Allerdings sind dies nur 3 Erkrankungsfälle und damit eine ziemlich geringe Fallzahl.

**Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)**

	Diagnose 66c
Nichtraucher	376 (1,2%)
Raucher Gruppe 1	38 (0,9%)
Raucher Gruppe 2	61 (1,0%)
Raucher Gruppe 3	1 (1,0%)

Chi-Quadrat-Test:  $p = 0,393$ 

Abbildung 14: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

In Abbildung 14 wird das Auftreten der Diagnose bei unterschiedlichem Rauchverhalten analysiert. Hier wird deutlich, dass bei 1,2% der Nichtraucherinnen die Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung) gestellt wurde. Bei 0,9% der Patientinnen in 'Raucher Gruppe 1' und 1,0% der Patientinnen in 'Raucher Gruppe 2', sowie 1,0% der Frauen in 'Raucher Gruppe 3' zeigte sich ebenfalls eine Gestose oder Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung. Eine richtige dosisabhängige Reduktion der relativen Häufigkeitszahlen ist hier also nicht zu beobachten. Das Ergebnis ist mit  $p = 0,393$  auch nicht signifikant. Das bekannte Bild, dass Raucherinnen seltener an der Erkrankung leiden, zeigt sich aber auch hier.

Insgesamt lässt sich beobachten, dass bei den Diagnosen 46 bis 48, 66a und 66b die 'Raucher Gruppe 2' am seltensten eine der genannten Erkrankungen aufweist. Raucherinnen der Gruppe 2 mit 6 bis 20 Zigaretten pro Tag scheinen also das geringste Risiko zu haben an hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft zu leiden.

### 5.3. Einfluss des Body-Mass-Index (BMI) bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen

Insgesamt präsentierten sich 2895 Patientinnen mit Untergewicht, davon waren 1260 (43,5%) Nichtraucherinnen und 537 (18,5%) Raucherinnen. 44418 Patientinnen hatten Normalgewicht. Davon rauchten 5272 (11,9%) Patientinnen und 19834 (44,7%) rauchten nicht. Von den 14281 Patientinnen mit Übergewicht rauchten 1897 (13,3%) und 6211 (43,5%) rauchten nicht. Bei 6708 Patientinnen zeigte sich eine Adipositas. Davon waren 2754 (41,1%) Nichtraucherinnen und 1067 (15,9%) Raucherinnen.

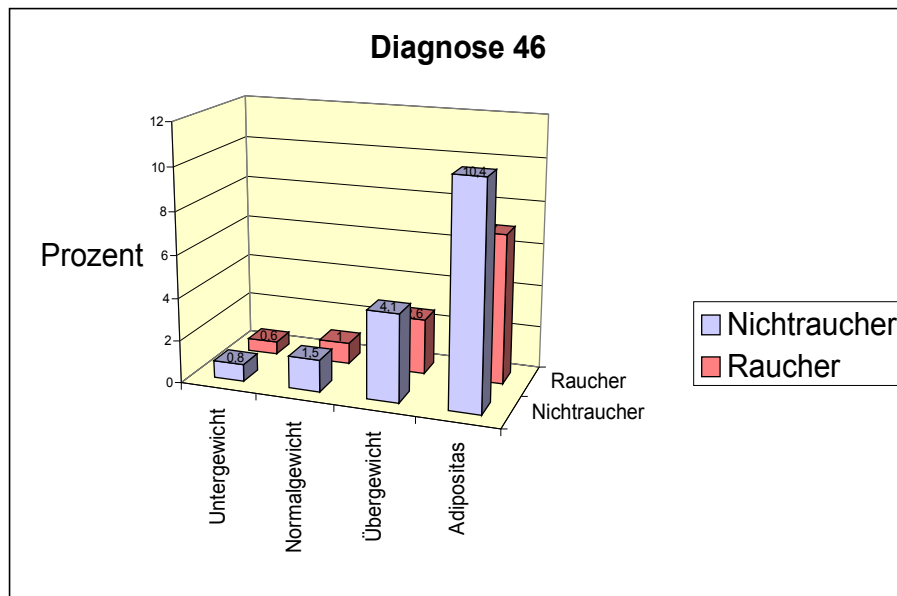
**Diagnose 46 (Hypertonie)**

Abbildung 15: Diagnose 46 (Hypertonie)

	Nichtraucher	Raucher
Untergewicht	10 (0,8%)	3 (0,6%)
Normalgewicht	295 (1,5%)	52 (1,0%)
Übergewicht	255 (4,1%)	49 (2,6%)
Adipositas	287 (10,4%)	75 (7,0%)

**Untergewicht:**  $p = 0,591$ ;  
OR: 0,702

**Normalgewicht:**  $p = 0,006$ ;  
OR: 0,660

**Übergewicht:**  $p = 0,002$ ;  
OR: 0,619

**Adipositas:**  $p = 0,001$ ;  
OR: 0,650

Abbildung 15 zeigt die relative Häufigkeitsverteilung der Diagnose 46 (Hypertonie) in Abhängigkeit von Rauchverhalten und BMI. Es scheint, dass die Raucherinnen insgesamt ein selteneres Auftreten einer Hypertonie haben als die Nichtraucherinnen. Zum Beispiel zeigte sich eine Hypertonie bei adipösen Raucherinnen mit einer Häufigkeit von 7%, während es bei adipösen Nichtraucherinnen 10,4% waren. Auch fällt auf, dass mit steigendem BMI die Diagnose häufiger vorkommt: Bei normalgewichtigen Nichtraucherinnen wurde die Diagnose nur bei 1,5% gestellt, wohingegen es bei den adipösen Nichtraucherinnen mit 10,4% deutlich mehr waren. Diese Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung sind bei der Normalgewichts-, Übergewichts- und Adipositas-Gruppe sehr signifikant. Die Odds Ratio ist immer unter 1, sodass man hier von einem „präventivem“ Effekt durch das Rauchen sprechen kann, der das Auftreten einer Hypertonie mindert.

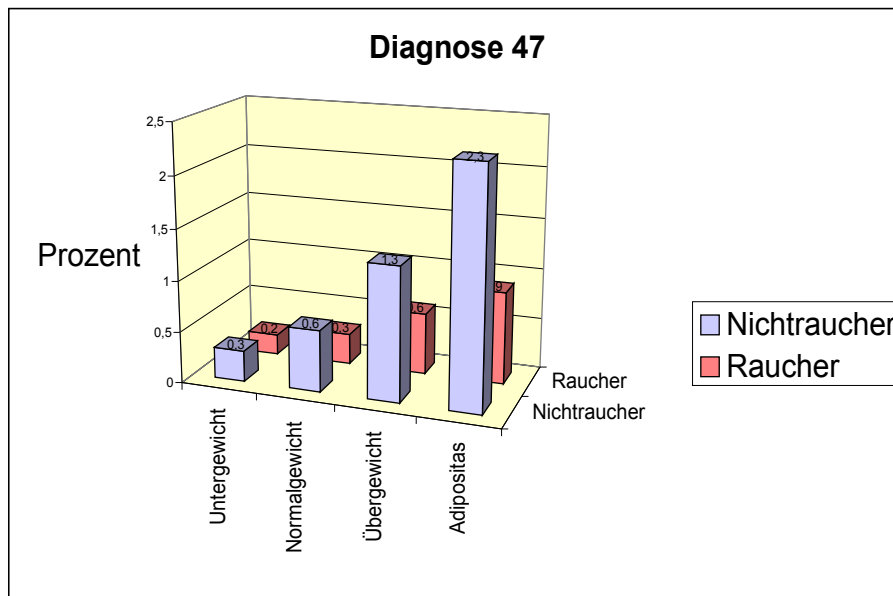
**Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)**

Abbildung 16: Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

	Nichtraucher	Raucher
<b>Untergewicht</b>	4 (0,3%)	1 (0,2%)
<b>Normalgewicht</b>	116 (0,6%)	16 (0,3%)
<b>Übergewicht</b>	80 (1,3%)	11 (0,6%)
<b>Adipositas</b>	62 (2,3%)	10 (0,9%)

**Untergewicht:**  $p = 0,629$ ;  
OR: 0,586

**Normalgewicht:**  $p = 0,012$ ;  
OR: 0,517

**Übergewicht:**  $p = 0,010$ ;  
OR: 0,447

**Adipositas:**  $p = 0,007$ ;  
OR: 0,411

Auch in Abbildung 16 werden die relativen Häufigkeitsunterschiede in Abhängigkeit vom Rauchstatus und BMI dargestellt. Hier fällt ebenfalls auf, dass die Diagnose 47 (Eiweißausscheidung) bei Raucherinnen weitaus seltener ist als bei Nichtraucherinnen. Bei 2,3% der adipösen Nichtraucherinnen zeigte sich eine Eiweißausscheidung, während nur 0,9% der Raucherinnen mit Adipositas unter einer Eiweißausscheidung litten. Auch nimmt die Häufigkeit der Diagnose 47 mit steigendem BMI zu. Bei 0,6% der normalgewichtigen Nichtraucherinnen wurde Diagnose 47 gestellt, im Gegensatz zu 2,3% der nicht rauchenden, adipösen Frauen. Hier sind die Ergebnisse ebenfalls bis auf das Untergewicht ( $p = 0,629$ ) signifikant, bei der Adipositas-Gruppe sogar sehr signifikant. Die Odds Ratio ist in allen Fällen weit unter 1. Rauchen scheint das Risiko einer Eiweißausscheidung also circa um die Hälfte zu reduzieren.



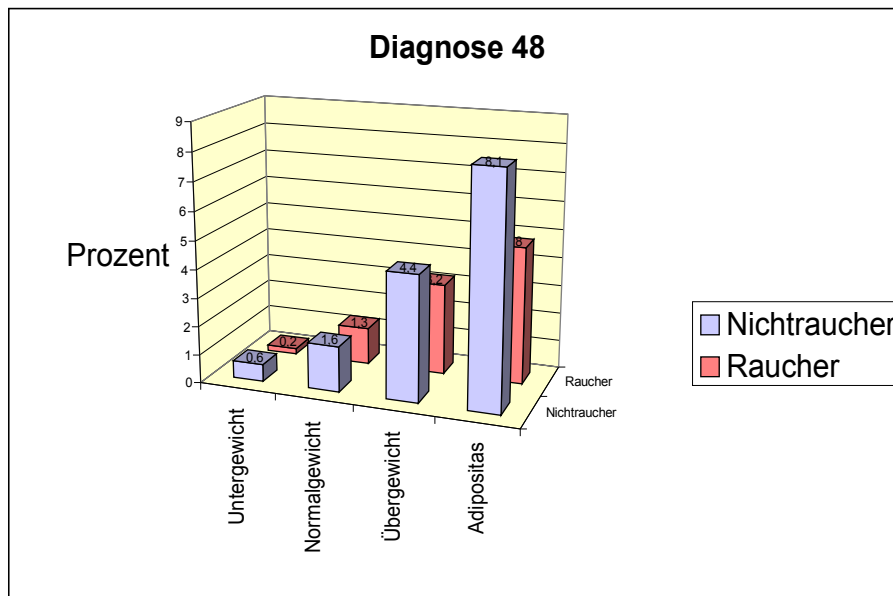
**Diagnose 48 (Ödeme)**

Abbildung 17: Diagnose 48 (Ödeme)

	Nichtraucher	Raucher
<b>Untergewicht</b>	7 (0,6%)	1 (0,2%)
<b>Normalgewicht</b>	316 (1,6%)	67 (1,3%)
<b>Übergewicht</b>	271 (4,4%)	61 (3,2%)
<b>Adipositas</b>	224 (8,1%)	51 (4,8%)

**Untergewicht:**  $p = 0,282$ ;  
OR: 0,334

**Normalgewicht:**  $p = 0,090$ ;  
OR: 0,795

**Übergewicht:**  $p = 0,027$ ;  
OR: 0,728

**Adipositas:**  $p = 0,001$ ;  
OR: 0,567

Abbildung 17 unterstreicht die vorherigen Beobachtungen. Auch hier gibt es ein selteneres Auftreten der Diagnose, in diesem Fall Diagnose 48 (Ödeme), bei Raucherinnen. Während es bei den übergewichtigen Nichtraucherinnen 4,4% mit der Diagnose waren, waren es bei den entsprechenden übergewichtigen Raucherinnen nur 3,2%. Mit zunehmendem BMI tritt auch diese Diagnose häufiger auf. Zum Beispiel zeigten sich bei 1,3% der normalgewichtigen Raucherinnen Ödeme, im Gegensatz zu 4,8% der adipösen Raucherinnen. Signifikant ist diese Häufigkeitsverteilung nur bei Übergewicht ( $p = 0,027$ ) und Adipositas ( $p = 0,001$ ). Auch hier liegt die Odds Ratio in allen Fällen konstant unter 1. Das Erkrankungsrisiko ist also scheinbar unter Exposition (Rauchen) geringer.

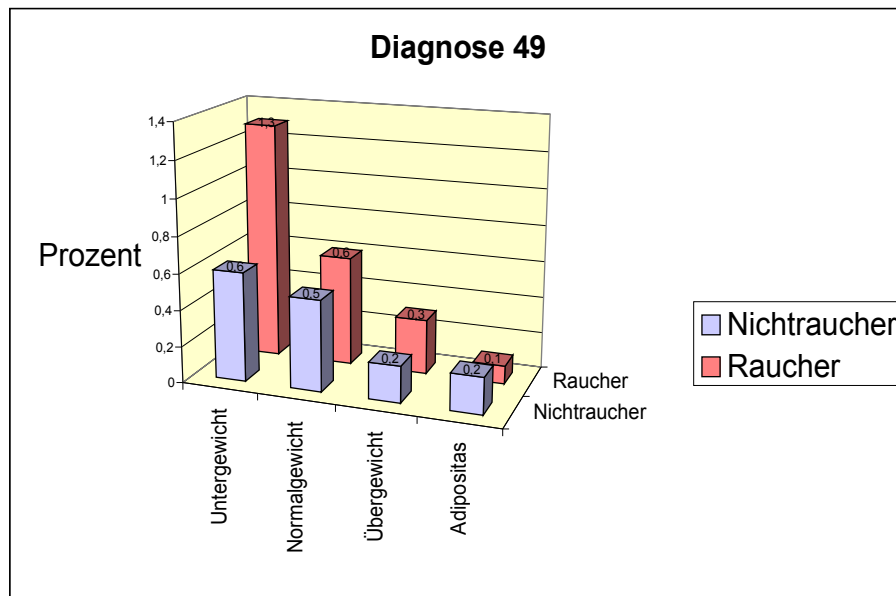
**Diagnose 49 (Hypotonie)**

Abbildung 18: Diagnose 49 (Hypotonie)

	Nichtraucher	Raucher
<b>Untergewicht</b>	8 (0,6%)	7 (1,3%)
<b>Normalgewicht</b>	90 (0,5%)	33 (0,6%)
<b>Übergewicht</b>	13 (0,2%)	5 (0,3%)
<b>Adipositas</b>	5 (0,2%)	1 (0,1%)

**Untergewicht** p = 0,154;  
OR: 2,067

**Normalgewicht** p = 0,112;  
OR: 1,382

**Übergewicht** p = 0,660;  
OR: 1,260

**Adipositas** p = 0,538;  
OR: 0,516

In Abbildung 19 ist das Auftreten von Diagnose 49 (Hypotonie) bei unterschiedlichem Rauch- und Gewichtsverhalten dargestellt. Insgesamt wurde bei Raucherinnen die Diagnose häufiger gestellt als bei Nichtraucherinnen. Beispielsweise waren es 0,6% der Raucherinnen mit Normalgewicht, im Vergleich zu 0,5% der entsprechenden Nichtraucherinnen. Mit niedrigerem BMI tritt eine Hypotonie ebenfalls häufiger auf. Nur bei 0,2% der Nichtraucherinnen mit Übergewicht wurde die Diagnose gestellt, während es bei den normalgewichtigen Nichtraucherinnen schon 0,5% waren. Dieser gegensätzliche Effekt deckt sich mit der Vermutung, dass hypertensive Erkrankungen bei Raucherinnen seltener sind. Niedriger Blutdruck scheint dementsprechend bei Raucherinnen häufiger zu sein als bei Nichtraucherinnen. Ausnahme ist die Adipositas, bei der Nichtraucherinnen ein häufigeres Auftreten der Diagnose 49 (Hypotonie) haben. Mit  $p > 0,05$  sind die Ergebnisse aber in keinem der Fälle signifikant. Die Odds Ratio ist bei Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht größer als 1. Also ist hier das Risiko für Diagnose 49 bei Raucherinnen größer. Bei der Adipositas-Gruppe scheint das Risiko für eine Hypotonie bei Raucherinnen mit einer Odds Ratio von 0,516 um die Hälfte geringer zu sein.

### Diagnosen 66a-c (Gestose/Eklampsie)

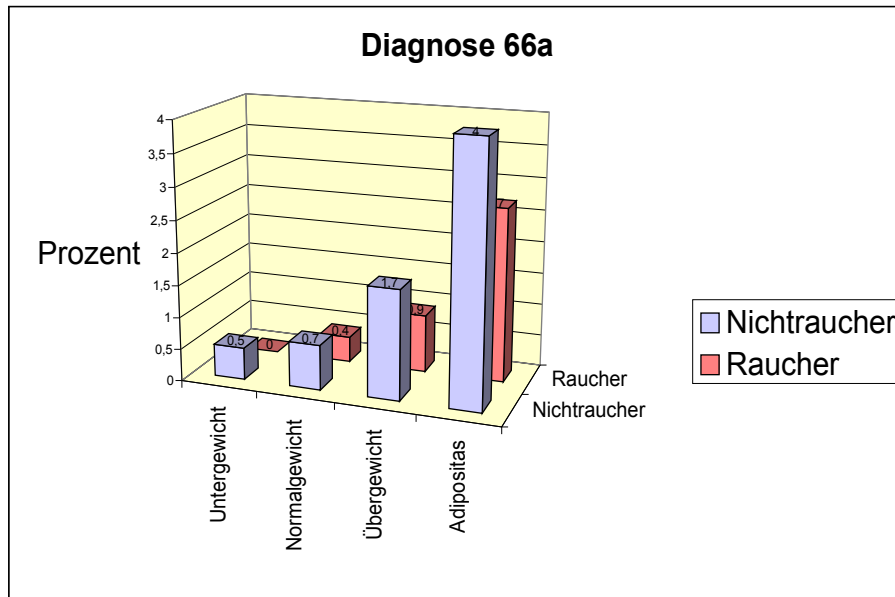


Abbildung 19: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	Nichtraucher	Raucher
Untergewicht	6 (0,5%)	0 (0,0%)
Normalgewicht	131 (0,7%)	20 (0,4%)
Übergewicht	108 (1,7%)	17 (0,9%)
Adipositas	110 (4,0%)	29 (2,7%)

**Untergewicht** p = 0,109;  
OR: 0,995

**Normalgewicht** p = 0,019;  
OR: 0,997

**Übergewicht** p = 0,009;  
OR: 0,991

**Adipositas** p = 0,059;  
OR: 0,987

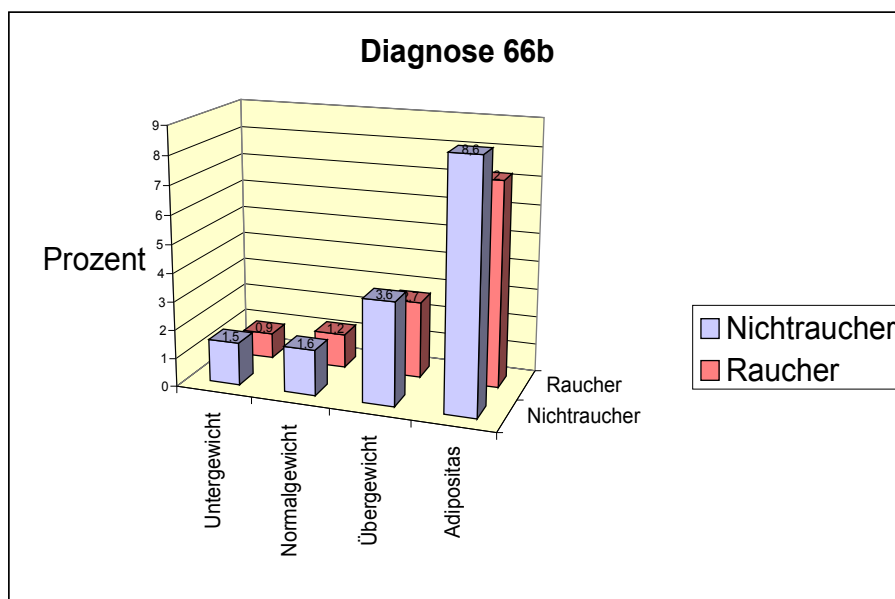


Abbildung 20: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	Nichtraucher	Raucher
<b>Untergewicht</b>	19 (1,5%)	5 (0,9%)
<b>Normalgewicht</b>	321 (1,6%)	61 (1,2%)
<b>Übergewicht</b>	226 (3,6%)	52 (2,7%)
<b>Adipositas</b>	237 (8,6%)	77 (7,2%)

<b>Untergewicht</b>	p =0,330; OR: 0,614
<b>Normalgewicht</b>	p =0,015; OR: 0,712
<b>Übergewicht</b>	p =0,060; OR: 0,746
<b>Adipositas</b>	p =0,161; OR: 0,826

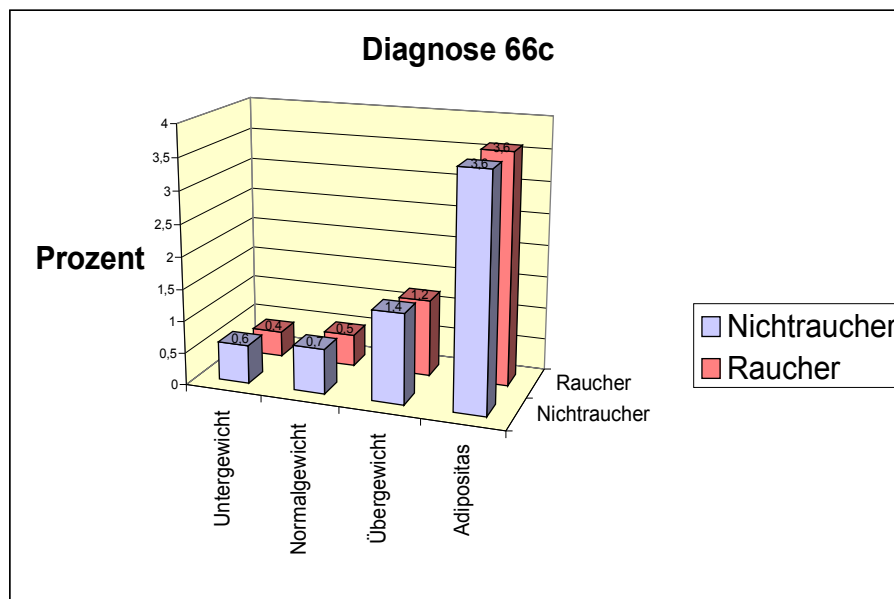


Abbildung 21: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

	Nichtraucher	Raucher
<b>Untergewicht</b>	7 (0,6%)	2 (0,4%)
<b>Normalgewicht</b>	146 (0,7%)	27 (0,5%)
<b>Übergewicht</b>	90 (1,4%)	22 (1,2%)
<b>Adipositas</b>	99 (3,6%)	38 (3,6%)

<b>Untergewicht</b>	p =0,615; OR: 0,669
<b>Normalgewicht</b>	p =0,081; OR: 0,694
<b>Übergewicht</b>	p =0,345; OR: 0,798
<b>Adipositas</b>	p =0,960; OR: 0,990

In den Abbildungen 19-21 stellt sich bei den Diagnosen 66a-c (Gestose/Eklampsie) jeweils eine ähnliche Verteilung mit dem gleichen Trend dar. Bei Raucherinnen treten eine Gestose oder Eklampsie seltener auf als bei Nichtraucherinnen. Zum Beispiel wurde bei 3,6% der übergewichtigen Nichtraucherinnen die Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) gestellt. Bei den Raucherinnen mit Übergewicht waren es nur 2,7%. Mit zunehmendem BMI sind die Diagnosen um einiges häufiger. Nur bei 1,5% der Nichtraucherinnen mit Untergewicht wurde Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) gestellt, während es bei der entsprechenden Adipositas-Gruppe 8,6% waren. Bei der Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation

zur operativen Entbindung) ist dieser Effekt jedoch nie signifikant, bei der Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) mit  $p=0,015$  nur bei Normalgewichtigen signifikant und bei der Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung) nur bei Normalgewichtigen ( $p=0,019$ ) und Übergewichtigen ( $p=0,009$ ) signifikant, beziehungsweise sehr signifikant. Die Odds Ratio ist bei Diagnose 66a immer sehr nahe an 1, sodass man nicht wirklich von einer Risikoreduktion sprechen kann. Bei den Diagnosen 66b und 66c ist die Odds Ratio jedoch weiter unter 1. Dies spricht für einen „protektiven“ Effekt durch das Rauchen.

#### **5.4. Einfluss des Body-Mass-Index (BMI) bei verschiedenen Rauchergruppen**

Von den 2895 Patientinnen mit Untergewicht waren 1260 (43,5%) Nichtraucherinnen, 193 (6,7%) in der 'Raucher Gruppe 1', 335 (11,6%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 9 (0,3%) in der 'Raucher Gruppe 3'. 44418 Patientinnen hatten Normalgewicht. Davon rauchten 19834 (44,7%) nicht, 2150 (4,8%) waren in der 'Raucher Gruppe 1', 3074 (6,9%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 48 (0,1%) in der 'Raucher Gruppe 3'. Unter den 14281 Patientinnen mit Übergewicht waren 6211 (43,5%) Nichtraucherinnen, 781 (5,5%) in der 'Raucher Gruppe 1', 1105 (7,7%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 11 (0,1%) in der 'Raucher Gruppe 3'. Bei den 6708 Frauen mit Adipositas waren 2754 (41,1%) Nichtraucherinnen, 434 (6,5%) waren in 'Raucher Gruppe 1', 625 (9,3%) in 'Raucher Gruppe 2' und 8 (0,1%) in 'Raucher Gruppe 3'. Die 'Raucher Gruppe 3' ist insgesamt mit einer sehr geringen Fallzahl vertreten. Daher könnte die Analyse hier erschwert oder verfälscht sein.

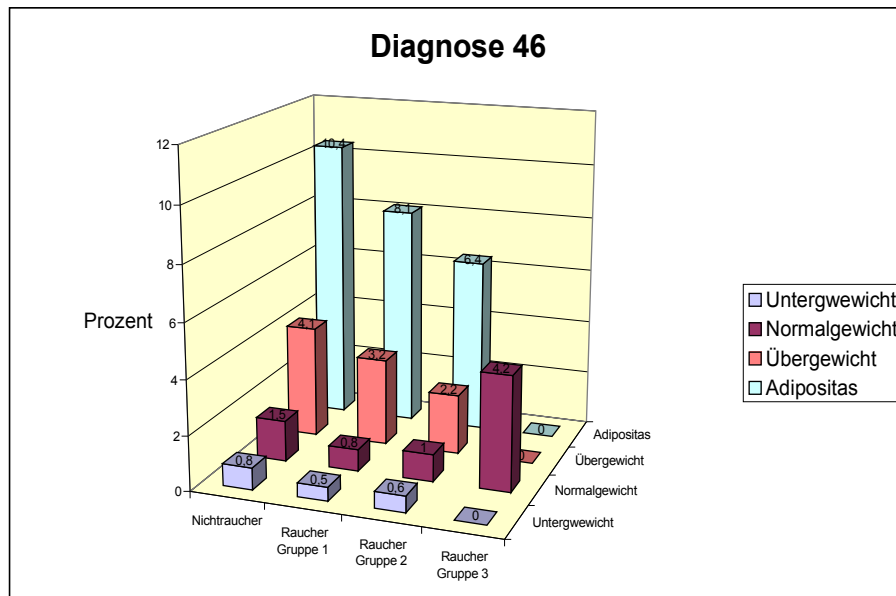
**Diagnose 46 (Hypertonie)**

Abbildung 22: Diagnose 46 (Hypertonie)

	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
<b>Nichtraucher</b>	10 (0,8%)	295 (1,5%)	255 (4,1%)	287 (10,4%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	1 (0,5%)	18 (0,8%)	25 (3,2%)	35 (8,1%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	2 (0,6%)	32 (1,0%)	24 (2,2%)	40 (6,4%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	2 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat- Test:**

Untergewicht:  $p = 0,952$   
 Normalgewicht:  $p = 0,009$   
 Übergewicht:  $p = 0,012$   
 Adipositas:  $p = 0,009$

Abbildung 22 zeigt die relativen Häufigkeitsunterschiede in Abhängigkeit von Rauchverhalten und BMI. Insgesamt fällt auf, dass mit zunehmendem BMI die Diagnose 46 (Hypertonie) häufiger auftritt. Bei 8,1% der adipösen Patientinnen in der 'Raucher Gruppe 1' wurde die Diagnose gestellt, während es bei der 'Raucher Gruppe 1' der normalgewichtigen Frauen nur 0,8% waren.

Mit zunehmendem Zigarettenkonsum scheint die Diagnose 46 seltener zu sein. Nur bei 2,2% der Übergewichtigen in 'Raucher Gruppe 2' wurde die Diagnose gestellt, jedoch aber bei 4,1% der übergewichtigen Nichtraucherinnen. Beim Untergewicht und Normalgewicht findet man von der 'Raucher Gruppe 1' (0,5% beziehungsweise 0,8%) zur 'Raucher Gruppe 2' (0,6% beziehungsweise 1,0%) jedoch wieder eine Zunahme der Häufigkeit. Die 'Raucher Gruppe 3' ist nur mit 2 Fällen (4,2%) in der Normalgewichtsguppe vertreten. Dementsprechend können hier keine Häufigkeiten verglichen werden. In fast allen Fällen ist die Häufigkeitsverteilung signifikant: Bei Normalgewicht ( $p = 0,009$ ) und Adipositas ( $p = 0,009$ ) sehr signifikant und bei Übergewicht ( $p = 0,012$ ) signifikant. Eine Ausnahme stellt die Untergewichtsguppe dar. Hier ist  $p = 0,952$ , also deutlich über 0,05. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei Raucherinnen die Diagnose 46 (Hypertonie) seltener ist als bei Nichtraucherinnen. Mit zunehmendem BMI nimmt die Diagnose 46 an Häufigkeit zu.

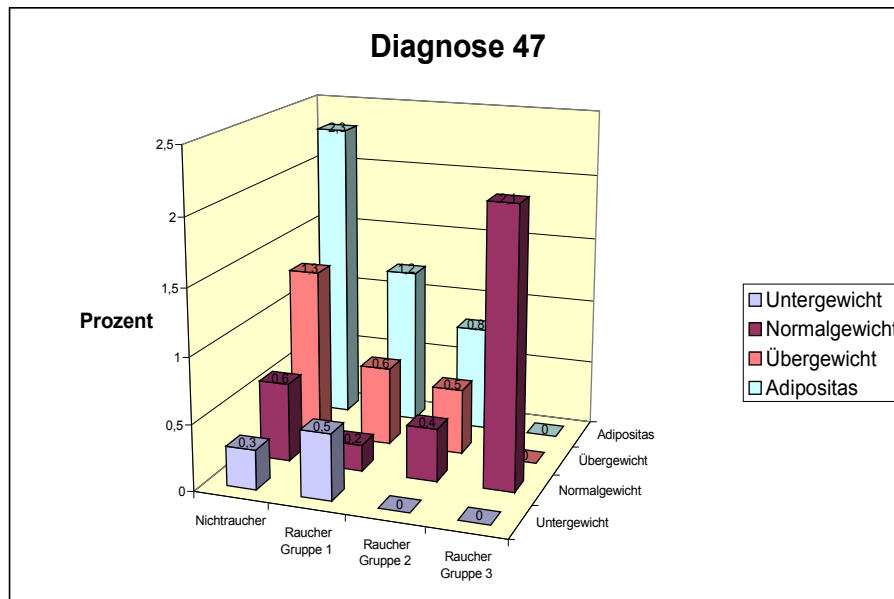
**Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)**

Abbildung 23: Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
<b>Nichtraucher</b>	4 (0,3%)	116 (0,6%)	80 (1,3%)	62 (2,3%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	1 (0,5%)	4 (0,2%)	5 (0,6%)	5 (1,2%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	0 (0,0%)	11 (0,4%)	6 (0,5%)	5 (0,8%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat- Test:**

Untergewicht:	p =0,699
Normalgewicht:	p =0,019
Übergewicht:	p =0,084
Adipositas:	p =0,060

Abbildung 23 zeigt relative Häufigkeitsunterschiede im Auftreten von Diagnose 47 (Eiweißausscheidung), beeinflusst durch BMI und Rauchverhalten. Insgesamt tritt mit zunehmendem Zigarettenkonsum eine Eiweißausscheidung seltener auf. Bei 2,3% der adipösen Nichtraucherinnen wurde die Diagnose gestellt, aber nur bei 0,8% der adipösen Frauen in 'Raucher Gruppe 2'. Je höher der BMI ist, desto häufiger ist die Diagnose. Hier waren es 2,3% der Nichtraucherinnen mit Adipositas, während es nur 0,6% der normalgewichtigen Nichtraucherinnen waren. Allerdings sind außer in der 'Nichtraucher-Gruppe' die Fallzahlen ziemlich gering. Die Häufigkeitsunterschiede beim Normalgewicht und Untergewicht weichen von der zu Beginn dieses Absatzes dargestellten Regel ab. Beim Untergewicht ist die Diagnose 47 bei Patientinnen in der 'Raucher Gruppe 1' am häufigsten und beträgt 0,5%. Beim Normalgewicht zeigte sich bei Patientinnen in der 'Raucher Gruppe 1' mit 0,2% die geringste Häufigkeit der Diagnose 47. In beiden Fällen findet sich aber kein dosisabhängiger Effekt. Bei der Übergewichts- und Adipositas-Gruppe findet sich mit zunehmendem Zigarettenkonsum eine dosisabhängige Reduktion der relativen Häufigkeiten der Diagnose 47. Auch hier ist die 'Raucher Gruppe 3' wieder nur in der Normalgewichtsguppe mit nur einem Fall vertreten. Ein Vergleich zwischen den verschiedenen Gewichtsguppen ist also nicht möglich. Beim Normalgewicht sind die

relativen Häufigkeitsunterschiede im Vergleich zu den anderen Gruppen, die einzigen mit Signifikanz ( $p=0,019$ ).

### Diagnose 48 (Ödeme)

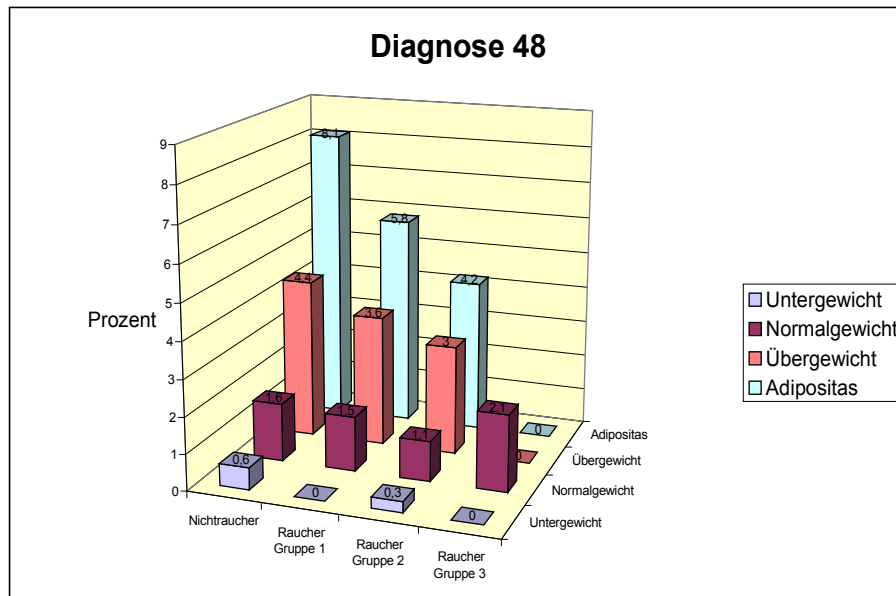


Abbildung 24: Diagnose 48 (Ödeme)

	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
<b>Nichtraucher</b>	7 (0,6%)	316 (1,6%)	271 (4,4%)	224 (8,1%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	0 (0,0%)	33 (1,5%)	28 (3,6%)	25 (5,8%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	1 (0,3%)	33 (1,1%)	33 (3,0%)	26 (4,2%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

#### Chi-Quadrat- Test:

Untergewicht:  $p=0,703$   
Normalgewicht:  $p=0,180$   
Übergewicht:  $p=0,134$   
Adipositas:  $p=0,003$

Abbildung 24 weist auf, wie die relative Häufigkeit von Diagnose 48 (Ödeme) durch Rauchverhalten und BMI beeinflusst wird. Im Gesamteindruck tritt die Diagnose bei den adipösen Frauen am häufigsten auf. 4,2% der Frauen mit Adipositas in der 'Raucher Gruppe 2' hatten Ödeme, während es nur 3,0% mit Übergewicht in der 'Raucher Gruppe 2' und nur 1,1% mit Normalgewicht in der 'Raucher Gruppe 2' waren. Je höher der BMI, desto häufiger die Diagnose. Mit zunehmendem Zigarettenkonsum nimmt die Häufigkeit der Diagnose ab. Bei 4,4% der übergewichtigen Nichtraucherinnen wurde die Diagnose gestellt, wobei es in der 'Raucher Gruppe 1' bei übergewichtigen Frauen nur 3,6% waren und in der 'Raucher Gruppe 2' der übergewichtigen Frauen nur 3,0%. Eine Ausnahme stellt wieder die Untergewichts-Gruppe dar. Hier wurde bei Nichtraucherinnen mit 0,6% am häufigsten die Diagnose gestellt. Die Patientinnen in der 'Raucher Gruppe 2' folgen dann mit 0,3%. Allerdings ist die Fallzahl hier wieder sehr gering, sodass man die Aussagekraft in Frage stellen muss. Auch hier ist die 'Raucher Gruppe 3'



wieder nur mit einem Fall in der Normalgewichtsgruppe vertreten. Signifikant ist die Häufigkeitsverteilung fast nie. Nur bei der Adipositas-Gruppe ist sie mit  $p=0,003$  sehr signifikant.

### Diagnose 49 (Hypotonie)

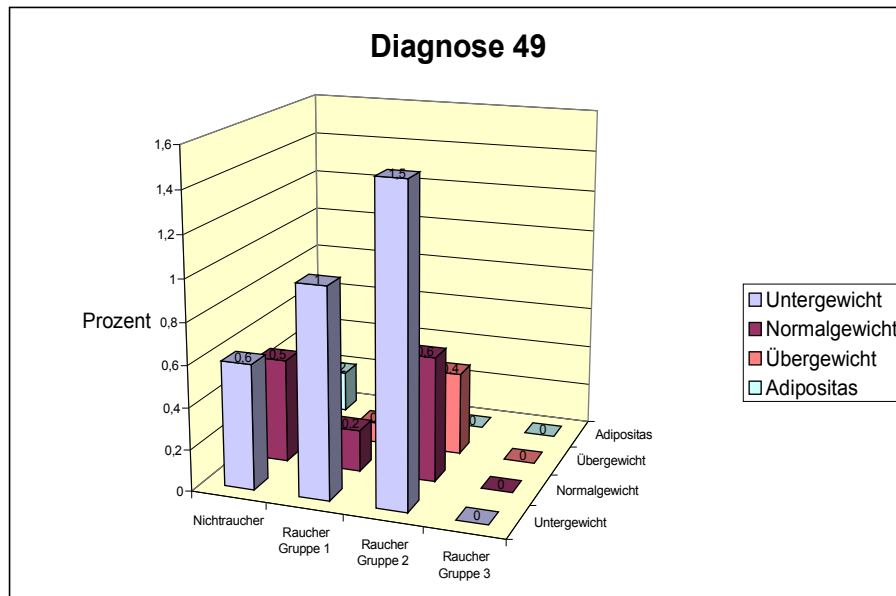


Abbildung 25: Diagnose 49 (Hypotonie)

	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
<b>Nichtraucher</b>	8 (0,6%)	90 (0,5%)	13 (0,2%)	5 (0,2%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	2 (1,0%)	14 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,2%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	5 (1,5%)	19 (0,6%)	4 (0,4%)	0 (0,0%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

#### Chi-Quadrat-Test:

Untergewicht:	$p=0,470$
Normalgewicht:	$p=0,399$
Übergewicht:	$p=0,715$
Adipositas:	$p=0,741$

Abbildung 25 zeigt den Einfluss von BMI und Zigarettenkonsum auf Diagnose 49 (Hypotonie). Es wird deutlich, dass mit zunehmendem Zigarettenkonsum die Diagnose etwas häufiger auftritt. 0,6% der Normalgewichtigen in der 'Raucher Gruppe 2' hatten eine Hypotonie, aber nur 0,5% der Nichtraucherinnen. Außerdem nimmt die Häufigkeit der Diagnose mit zunehmendem BMI ab. Bei untergewichtigen Raucherinnen hatten 1,5% der Frauen eine Hypotonie, während die Häufigkeit der Diagnose bei Raucherinnen in der Adipositas-Gruppe bei 0% oder nahe an 0% liegen. Hier scheint es sich also wiederum um einen gegenläufigen Effekt zu den anderen Diagnosen hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft zu handeln. Eine Abweichung von diesem Trend bildet die Normalgewichts-Gruppe. Hier hatten Nichtraucherinnen mit einer Häufigkeit von 0,5% eine Hypotonie, die Frauen in 'Raucher Gruppe 1' mit 0,2% und die Frauen in 'Raucher Gruppe 2' mit 0,6%. Für die 'Raucher Gruppe 3' gibt es hier keine Fälle. Insgesamt ist jedoch hier die Häufigkeitsverteilung in keinem der Fälle signifikant ( $p > 0,05$ ).

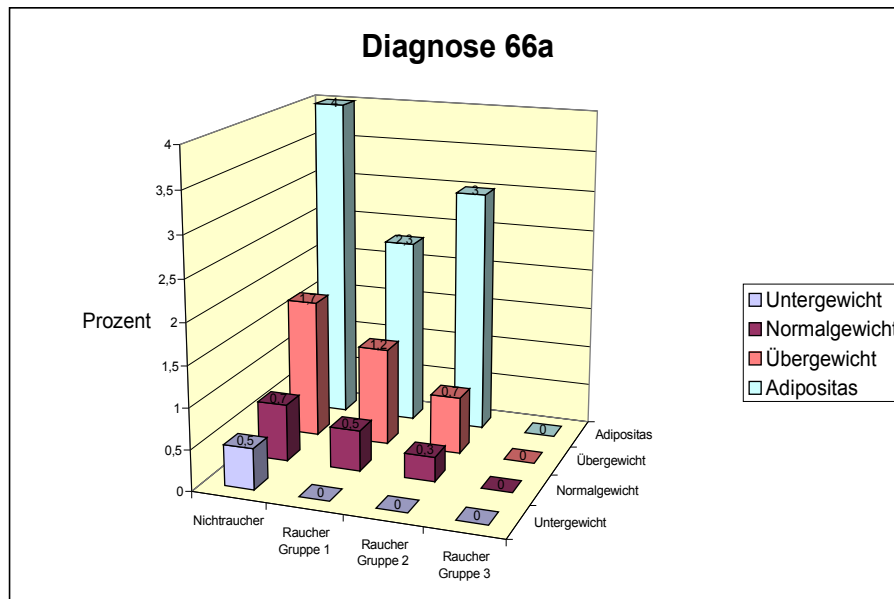
**Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)**

Abbildung 26: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
<b>Nichtraucher</b>	6 (0,5%)	131 (0,7%)	108 (1,7%)	110 (4,0%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	0 (0,0%)	10 (0,5%)	9 (1,2%)	10 (2,3%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	0 (0,0%)	10 (0,3%)	8 (0,7%)	19 (3,0%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat- Test:**

Untergewicht:  $p = 0,464$   
 Normalgewicht:  $p = 0,110$   
 Übergewicht:  $p = 0,060$   
 Adipositas:  $p = 0,247$

In Abbildung 26 zeigt sich der Einfluss des Rauchverhaltens und des BMIs auf Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung). Nur bei den Gruppen der Normalgewichtigen und der Übergewichtigen lässt sich der bekannte Trend erkennen. Mit zunehmendem Zigarettenkonsum nimmt die Häufigkeit der Diagnose ab. Bei 0,7% der übergewichtigen Frauen in der 'Raucher Gruppe 2' wurde die Diagnose gestellt, während es bei den Nichtraucherinnen noch 1,7% waren. Zudem geht ein höherer BMI mit einer größeren Häufigkeit der Diagnose einher. Hier waren es 3,0% der adipösen Raucherinnen in Gruppe 2, aber nur 0,7% bei den Übergewichtigen oder 0,3% bei den Normalgewichtigen derselben Raucher-Gruppe. Da sich nur 6 Patientinnen mit gleichzeitigem Untergewicht und Diagnose 66a präsentieren, lässt sich hier keine verlässliche Aussage machen. Bei der Adipositas-Gruppe gibt es ausgeprägte Häufigkeitsschwankungen. Während bei Nichtraucherinnen mit 4% am häufigsten die Diagnose 66a gestellt wurde, sind es bei der 'Raucher Gruppe 1' nur 2,3% und bei der 'Raucher Gruppe 2' mit 3,0% wieder etwas mehr. Auch hier gibt es für die 'Raucher Gruppe 3' wieder keine Patientin, bei der die Diagnose 66a gestellt und die gleichzeitig in eine Gewichtsgruppe eingeteilt wurde. Insgesamt ist mit  $p > 0,05$  keine der Häufigkeitsverteilungen signifikant. Lediglich die Übergewichts-Gruppe liegt mit  $p = 0,060$  nahe an der Signifikanzgrenze.

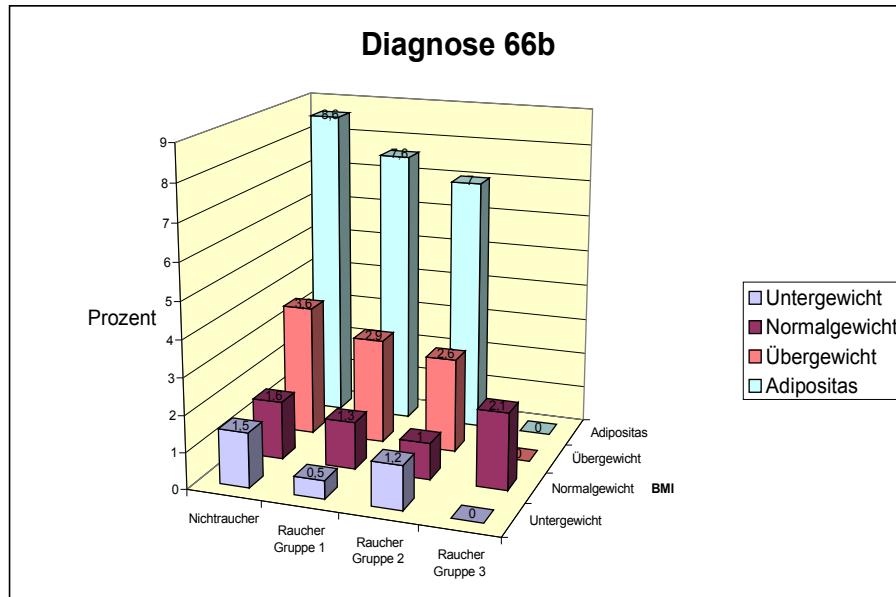
**Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)**

Abbildung 27: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
<b>Nichtraucher</b>	19 (1,5%)	321 (1,6%)	226 (3,6%)	237 (8,6%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	1 (0,5%)	28 (1,3%)	23 (2,9%)	33 (7,6%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	4 (1,2%)	32 (1,0%)	29 (2,6%)	44 (7,0%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat- Test:**

Untergewicht:  $p = 0,697$   
 Normalgewicht:  $p = 0,080$   
 Übergewicht:  $p = 0,269$   
 Adipositas:  $p = 0,452$

In Abbildung 27 sieht man ebenfalls die Auswirkungen des Rauchens und des BMI auf die Häufigkeit der Diagnose. Hier geht es um die Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko). Der bekannte Trend lässt sich hier bei der Normalgewichts-, Übergewichts- und Adipositas-Gruppe ausmachen. Hier führt vermehrter Zigarettenkonsum zu einem selteneren Auftreten der Diagnose. Bei den Normalgewichtigen wurde bei 1,6% der Nichtraucherinnen die Diagnose gestellt, während es bei Patientinnen der 'Raucher Gruppe 1' nur 1,3% und der 'Raucher Gruppe 2' nur 1,0% waren. Man findet also auch hier den bekannten dosisabhängigen Effekt. In der Untergewichts-Gruppe wurde bei Nichtraucherinnen mit 1,5% am häufigsten die Diagnose gestellt, wohingegen Frauen der 'Raucher Gruppe 1' mit 0,5% am wenigsten betroffen waren. Insgesamt zeigt sich die Diagnose 66b mit zunehmendem BMI häufiger. Bei 7,0% der Frauen mit Adipositas in der 'Raucher Gruppe 2' wurde die Diagnose gestellt, jedoch aber nur bei 2,6% der Übergewichtigen und nur bei 1,0% der Normalgewichtigen. Die Fallzahlen sind allerdings zu gering, um eine geltende Aussage zu machen. In der 'Raucher Gruppe 3' gibt es hier lediglich einen Erkrankungsfall in der Normalgewichtsgruppe, sodass eine vergleichende Auswertung schwer fällt. Mit  $p > 0,05$  ist keine der Häufigkeitsverteilungen

signifikant. Die Normalgewichts-Gruppe ist mit  $p = 0,080$  am nächsten an der Signifikanzgrenze.

### Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

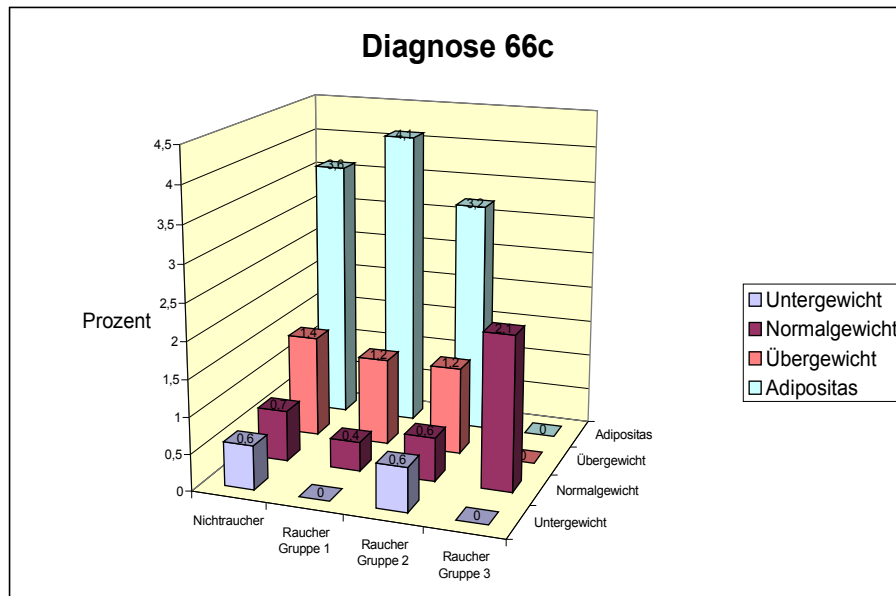


Abbildung 28: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

	Untergewicht	Normalgewicht	Übergewicht	Adipositas
<b>Nichtraucher</b>	7 (0,6%)	146 (0,7%)	90 (1,4%)	99 (3,6%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	0 (0,0%)	8 (0,4%)	9 (1,2%)	18 (4,1%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	2 (0,6%)	18 (0,6%)	13 (1,2%)	20 (3,25)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	1 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

#### Chi-Quadrat- Test:

Untergewicht:  $p = 0,764$   
 Normalgewicht:  $p = 0,130$   
 Übergewicht:  $p = 0,800$   
 Adipositas:  $p = 0,810$

In Abbildung 28 sind ebenfalls der Einfluss von Zigarettenkonsum und BMI auf die Häufigkeit der Diagnose, hier Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung) dargestellt. Hier lässt sich aber keine wirkliche Risikoreduktion durch das Rauchen erkennen. In jeder Raucher-Gruppe schwanken die Werte um ähnliche Prozentsätze. Beispielsweise wurde bei 1,4% der Nichtraucherinnen mit Übergewicht die Diagnose gestellt, sowie bei 1,2% der Frauen in 'Raucher Gruppe 1' und in der 'Raucher Gruppe 2'. Für die 'Raucher Gruppe 3' gibt es erneut wieder nur einen Erkrankungsfall. Die Tatsache, dass mit höherem BMI auch häufiger die Diagnose auftritt, ist aber auch hier erkennbar. In der Adipositas-Gruppe liegt das Auftreten von Diagnose 66c über der 3%-Grenze, während es in den anderen Gruppen deutlich weniger ist. Insgesamt sind die Häufigkeitsverteilungen mit  $p > 0,05$  nicht signifikant.

## 5.5. Einfluss des Alters bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen

Insgesamt konnten 949 Patientinnen unter 18 Jahren in die Analyse eingeschlossen werden, davon waren 327 (34,5%) Nichtraucherinnen und 323 (34,0%) Raucherinnen. Unter den 68662 Patientinnen im Alter zwischen 18 und 35 Jahren waren 30089 (43,8%) Nichtraucherinnen und 9299 (13,5%) Raucherinnen. 5185 Patientinnen waren über 35 Jahre alt. Hier rauchten 857 (16,5%) Frauen, während 2253 (43,5%) Frauen nicht rauchten.

### Diagnose 46 (Hypertonie)

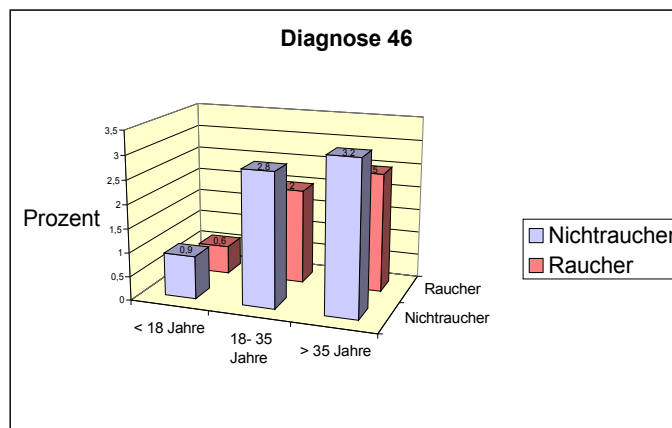


Abbildung 29: Diagnose 46 (Hypertonie)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	3 (0,9%)	840 (2,8%)	73 (3,2%)
<b>Raucher</b>	2 (0,6%)	182 (2,0%)	21 (2,5%)

**<18 Jahre:** p =0,663;  
OR: 0,673

**18-35 Jahre:** p =0,001;  
OR: 0,695

**>35 Jahre:** p =0,250;  
OR: 0,750

In Abbildung 29 zeigt sich der Einfluss von Rauchverhalten und Alter auf das Vorkommen von Diagnose 46 (Hypertonie). Es fällt auf, dass mit zunehmendem Alter die Diagnose häufiger auftritt. Zum Beispiel litten 0,9% der unter 18-jährigen Nichtraucherinnen an einer Hypertonie, während es 3,2% der über 35-Jährigen waren. Unter Raucherinnen ist die Diagnose insgesamt seltener als unter Nichtraucherinnen. So wurde bei 2,8% der Nichtraucherinnen zwischen 18 und 35 Jahren die Diagnose gestellt, während sie bei nur 2,0% der Raucherinnen gestellt wurde. Diese Häufigkeitsverteilung ist jedoch nur bei den 18- bis 35-Jährigen mit  $p = 0,001$  hoch signifikant. Ansonsten weist die Häufigkeitsverteilung mit  $p > 0,05$  keine Signifikanz auf. Da die Odds Ratio in allen Fällen unter 1 ist, kann man von einem „präventiven“ Effekt durch das Rauchen sprechen.

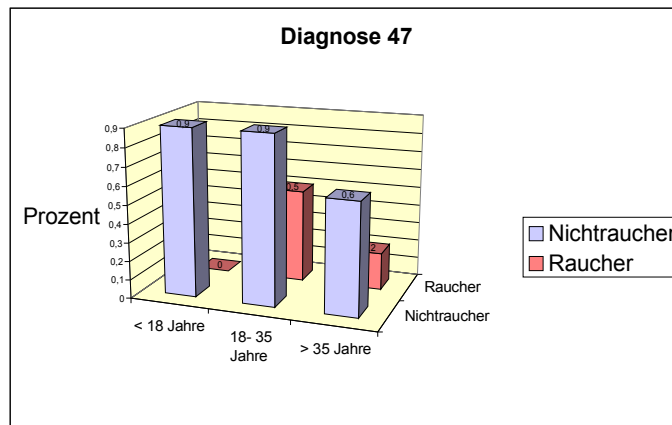
**Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)**

Abbildung 30: Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	3 (0,9%)	265 (0,9%)	14 (0,6%)
<b>Raucher</b>	0 (0,0%)	44 (0,5%)	2 (0,2%)

**<18 Jahre:** p =0,084;  
OR: 0,981

**18-35 Jahre:** p =0,001;  
OR: 0,996

**>35 Jahre:** p =0,177;  
OR: 0,996

Abbildung 30 stellt dar, wie Alter und Rauchverhalten das Auftreten von Diagnose 47 (Eiweißausscheidung) beeinflussen. Insgesamt lässt sich feststellen, dass bei Raucherinnen in jedem Alter die Diagnose weniger häufig auftritt. Während 0,9% der 18- bis 35-jährigen Nichtraucherinnen an Eiweißausscheidung litten, sind es nur 0,5% der Raucherinnen desselben Alters. Vom Alter her lässt sich keine wirkliche Regelmäßigkeit ableiten. Tendenziell tritt bei den über 35-Jährigen die Diagnose seltener auf. Bei Nichtraucherinnen waren es hier 0,6%, im Vergleich zu 0,9% bei den anderen Altersgruppen. Bei den Raucherinnen waren es 0,2% im Vergleich zu 0,5% bei den 18- bis 35-Jährigen.

Die Häufigkeitsunterschiede sind aber nur bei den 18- bis 35-Jährigen mit p =0,001 hoch signifikant. Die Odds Ratio ist in allen Fällen sehr nahe an 1, sodass hier von keiner wirklichen Risikoreduktion gesprochen werden kann.

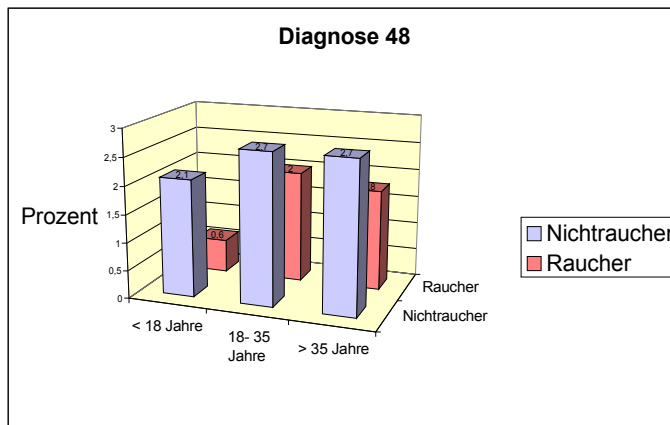
**Diagnose 48 (Ödeme)**

Abbildung 31: Diagnose 48 (Ödeme)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	7 (2,1%)	804 (2,7%)	61 (2,7%)
<b>Raucher</b>	2 (0,6%)	183 (2,0%)	15 (1,8%)

**<18 Jahre:** p =0,097;  
OR: 0,285

**18-35 Jahre:** p =0,001;  
OR: 0,731

**>35 Jahre:** p =0,122;  
OR: 0,640

In Abbildung 31 zeigt sich ebenfalls der Einfluss von Rauchverhalten und Alter auf das Auftreten der Diagnose, in diesem Fall Diagnose 48 (Ödeme). Auch hier fällt auf, dass bei den Raucherinnen die Diagnose in jedem Alter seltener auftritt. Zum Beispiel waren es bei Raucherinnen über 35 Jahren nur 1,8%, bei Nichtraucherinnen im gleichen Alter jedoch 2,7%. Vom Alter her lässt sich keine Gesetzmäßigkeit festlegen. Bei den Nichtraucherinnen trat mit 2,7% die Diagnose am häufigsten sowohl bei den 18- bis 35-Jährigen, als auch bei den über 35-Jährigen auf. Bei den Raucherinnen war die Diagnose mit 2,0% bei den 18- bis 35-Jährigen am häufigsten.

Wieder ist die Häufigkeitsverteilung nur bei den 18- bis 35-Jährigen mit p =0,001 hoch signifikant. Die Odds Ratio ist aber jedes Mal weit unter 1, sodass hier wieder vom „präventiven“ Effekt des Rauchens gesprochen werden kann.

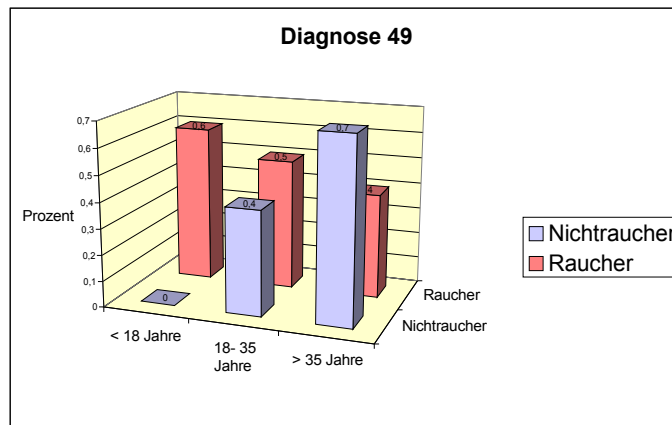
**Diagnose 49 (Hypotonie)**

Abbildung 32: Diagnose 49 (Hypotonie)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	0 (0,0%)	107 (0,4%)	15 (0,7%)
<b>Raucher</b>	2 (0,6%)	45 (0,5%)	3 (0,4%)

**<18 Jahre:**  $p = 0,154$ ;  
OR: 1,006

**18-35 Jahre:**  $p = 0,081$ ;  
OR: 1,001

**>35 Jahre:**  $p = 0,300$ ;  
OR: 0,997

Abbildung 32 zeigt das Auftreten von Diagnose 49 (Hypotonie) in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum und dem Alter. Gesetzmäßigkeiten lassen sich hier jedoch nicht ableiten. Bei den über 35-Jährigen war die Diagnose bei den Nichtraucherinnen mit 0,7% am häufigsten, in den anderen Altersgruppen war die Diagnose bei den Raucherinnen häufiger. Am ehesten entspricht die Häufigkeit bei den 18- bis 35-Jährigen dem zuvor Beobachteten. Hier wurde nur bei 0,4% der Nichtraucherinnen die Diagnose gestellt, während sie aber bei 0,5% der Raucherinnen gestellt wurde. Auch vom Alter her lässt sich keine wirkliche Gesetzmäßigkeit ausmachen. Bei den Nichtraucherinnen präsentierten sich die über 35-Jährigen mit 0,7% am häufigsten mit der Diagnose, während es bei den Raucherinnen die unter 18-Jährigen mit 0,6% waren. Die Häufigkeitsunterschiede sind jedoch in keiner Altersgruppe signifikant ( $p > 0,05$ ). Die Odds Ratio liegt nahe bei 1, sodass man auch hier keine Gesetzmäßigkeit unterstreichen kann.



Diagnosen 66a-c (Gestose/Eklampsie)

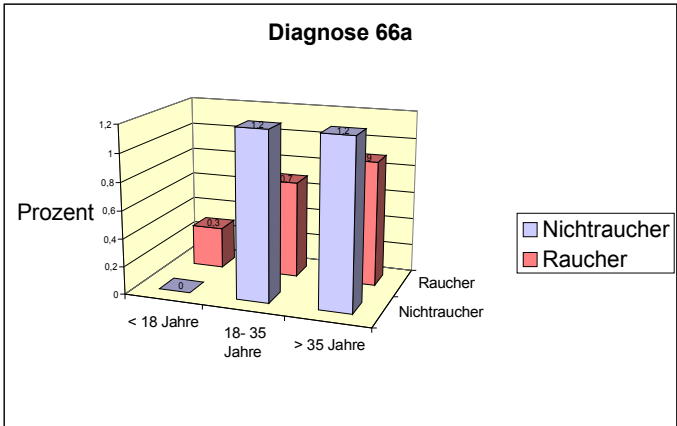


Abbildung 33: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
Nichtraucher	0 (0,0%)	350 (1,2%)	28 (1,2%)
Raucher	1 (0,3%)	64 (0,7%)	8 (0,9%)

<18 Jahre: p =0,314;  
OR: 1,003

18-35 Jahre: p =0,001;  
OR: 0,995

>35 Jahre: p =0,471;  
OR: 0,997

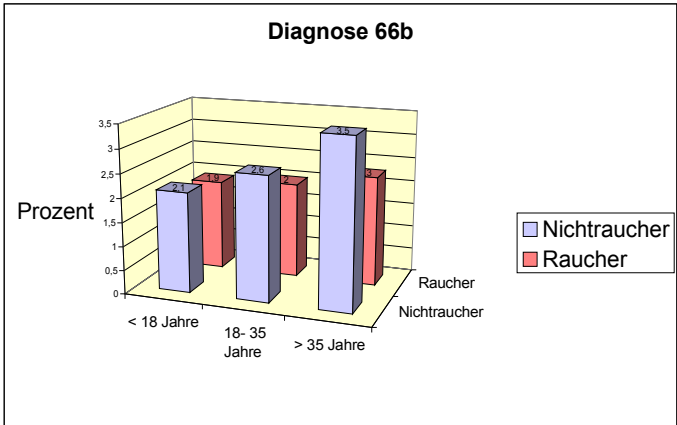


Abbildung 34: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
Nichtraucher	7 (2,1%)	788 (2,6%)	78 (3,5%)
Raucher	6 (1,9%)	190 (2,0%)	20 (2,3%)

<18 Jahre: p =0,797;  
OR: 0,865

18-35 Jahre: p =0,002;  
OR: 0,776

>35 Jahre: p =0,108;  
OR: 0,666

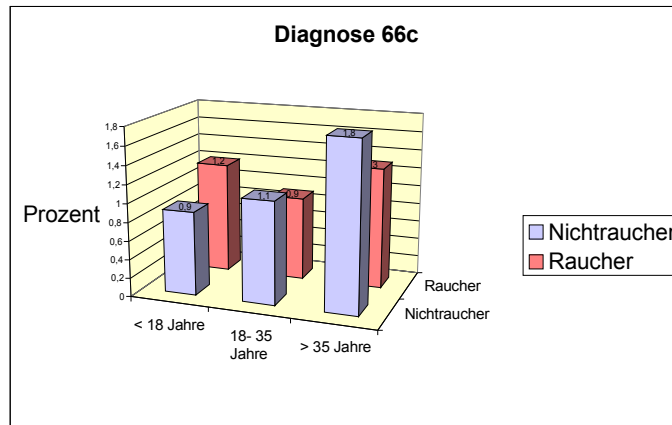


Abbildung 35: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	3 (0,9%)	333 (1,1%)	40 (1,8%)
<b>Raucher</b>	4 (1,2%)	85 (0,9%)	11 (1,3%)

**<18 Jahre:** p =0,692;  
OR: 1,354

**18-35 Jahre:** p =0,113;  
OR: 0,824

**>35 Jahre:** p =0,335;  
OR: 0,719

Die Abbildungen 33-35 zeigen jeweils das Risiko für die Diagnose 66a-c (Gestose/Eklampsie) in Abhängigkeit von Alter und Rauchverhalten. Bis auf eine Ausnahme lässt sich folgendes beobachten:

Mit zunehmendem Alter tritt die Diagnose häufiger auf. Zum Beispiel wurde bei 2,1% der unter 18-jährigen Nichtraucherinnen die Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) gestellt. Bei den 18- bis 35-Jährigen waren es 2,6% und bei den über 35-Jährigen 3,5%. Bei Raucherinnen treten die Diagnosen 66a-c seltener auf als bei den Nichtraucherinnen. Zum Beispiel wurde bei 1,8% der Nichtraucherinnen über 35 Jahren die Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung) gestellt, während diese Diagnose bei den Raucherinnen nur bei 1,3% gestellt wurde.

Hoch signifikant ist diese Häufigkeitsverteilung bei Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung), bei den 18- bis 35-Jährigen ( $p = 0,001$ ) und sehr signifikant bei Diagnose 66b der 18- bis 35-Jährigen ( $p = 0,002$ ). Die anderen Verteilungen weisen keine Signifikanz auf. Die Odds Ratio bei Diagnose 66a liegt nahe an 1. Bei den Diagnosen 66b und 66c liegen die Werte unter 1. Es tritt also wieder die Situation einer „Prävention“ durch das Rauchen auf. Die Ausnahme stellt die Gruppe der unter 18-Jährigen bei Diagnose 66c dar. Hier konnte bei den Raucherinnen mit 1,2% ein häufigeres Auftreten der Diagnose beobachtet werden als bei den Nichtraucherinnen des Alters, wo sie nur bei 0,9% auftrat. Die Odds Ratio liegt hier auch mit 1,354 über 1.

## 5.6. Einfluss des Alters bei verschiedenen Rauchergruppen

Von den 5185 Patientinnen unter 18 Jahren waren 327 (6,3%) Nichtraucherinnen, 131 (2,5%) in der 'Raucher Gruppe 1', 189 (3,6%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 3 (0,1%) in der 'Raucher Gruppe 3'. 68662 Patientinnen waren 18-35 Jahre alt. Davon waren 30089 (43,8%) Nichtraucherinnen, 3733 (5,4%) in der 'Raucher Gruppe 1', 5489 (8,0%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 77 (0,1%) in der 'Raucher Gruppe 3'. Von den 5185 Raucherinnen über 35 Jahren waren 2253 (43,5%) Nichtraucherinnen, 262 (5,1%) in der 'Raucher Gruppe 1', 575 (11,1%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 20 (0,4%) in der 'Raucher Gruppe 3'. Da die 'Raucher Gruppe 3' zu kleine Fallzahlen stellt, wird das Ergebnis hier eventuell verfälscht und nicht für die Interpretation zu gebrauchen sein. Auch die unter 18-Jährigen stellen zu wenige Fälle dar, um sinnvolle Aussagen treffen zu können.

### Diagnose 46 (Hypertonie)

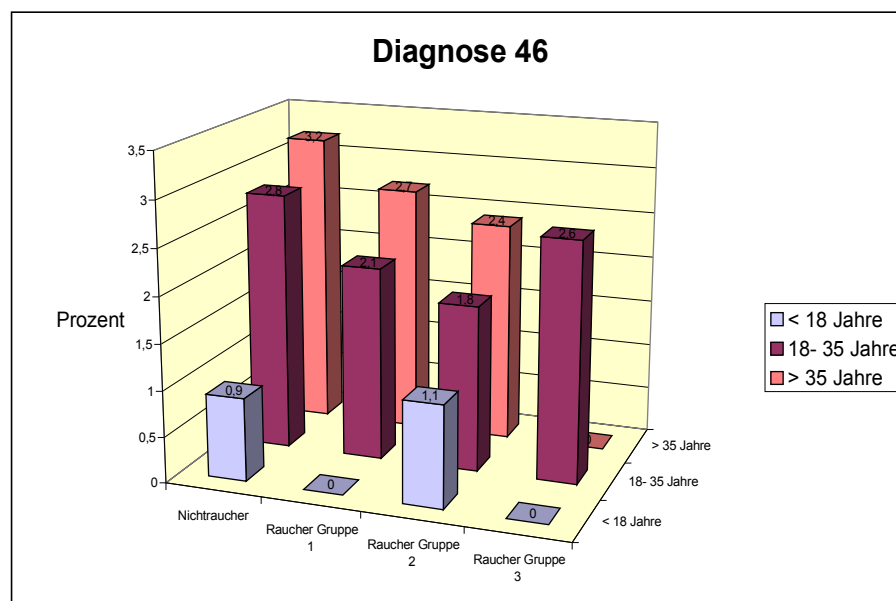


Abbildung 36: Diagnose 46 (Hypertonie)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	3 (0,9%)	840 (2,8%)	73 (3,2%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	0 (0,0%)	79 (2,1%)	7 (2,7%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	2 (1,1%)	101 (1,8%)	14 (2,4%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	2 (2,6%)	0 (0,0%)

#### Chi-Quadrat-Test

<18 Jahre:  $p = 0,720$   
 18-35 Jahre:  $p = 0,001$   
 >35 Jahre:  $p = 0,620$

In Abbildung 36 wird der Einfluss des unterschiedlichen Rauchverhaltens und des Alters auf das Auftreten von Diagnose 46 (Hypertonie) dargestellt. Lässt man die Gruppe der unter 18-Jährigen und die 'Raucher Gruppe 3' außer Acht, stellt sich das bekannte Bild dar. Mit zunehmendem

Zigarettenkonsum tritt Diagnose 46 seltener auf. Bei den 18- bis 35-Jährigen sind es 2,8% der Nichtraucherinnen, aber nur 2,1% der Frauen in 'Raucher Gruppe 1' und 1,8% der Frauen in 'Raucher Gruppe 2'. In der 'Raucher Gruppe 3' sind es dann 2,6%, jedoch aber nur 2 Erkrankungsfälle. Es zeigt sich also wieder der angedeutete Dosis-abhängige Effekt. Je höher das Alter, desto häufiger die Diagnose. Beispielsweise findet man bei den über 35-Jährigen in der 'Raucher Gruppe 2' mit 2,4% häufiger die Diagnose als bei den 18- bis 35-Jährigen mit 1,8% oder den unter 18- Jährigen mit 1,1%. Diese Ergebnisse sind aber nur bei den 18- bis 35-Jährigen mit  $p=0,001$  hoch signifikant.

### Diagnosen 47 und 48 (Eiweißausscheidung und Ödeme)

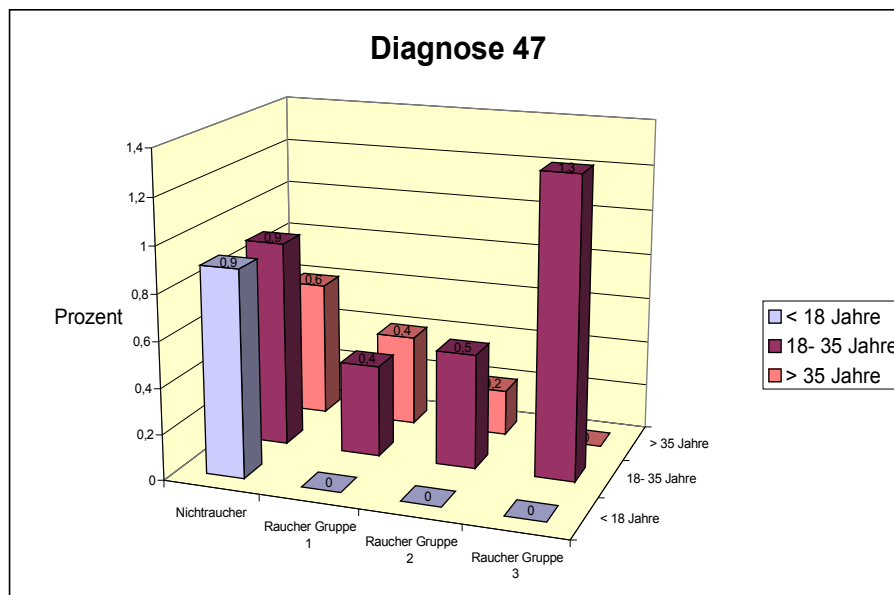


Abbildung 37: Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	3 (0,9%)	265 (0,9%)	14 (0,6%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	0 (0,0%)	16 (0,4%)	1 (0,4%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	0 (0,0%)	27 (0,5%)	1 (0,2%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)

#### Chi-Quadrat-Test

<18 Jahre:  $p=0,395$   
 18-35 Jahre:  $p=0,001$   
 >35 Jahre:  $p=0,572$

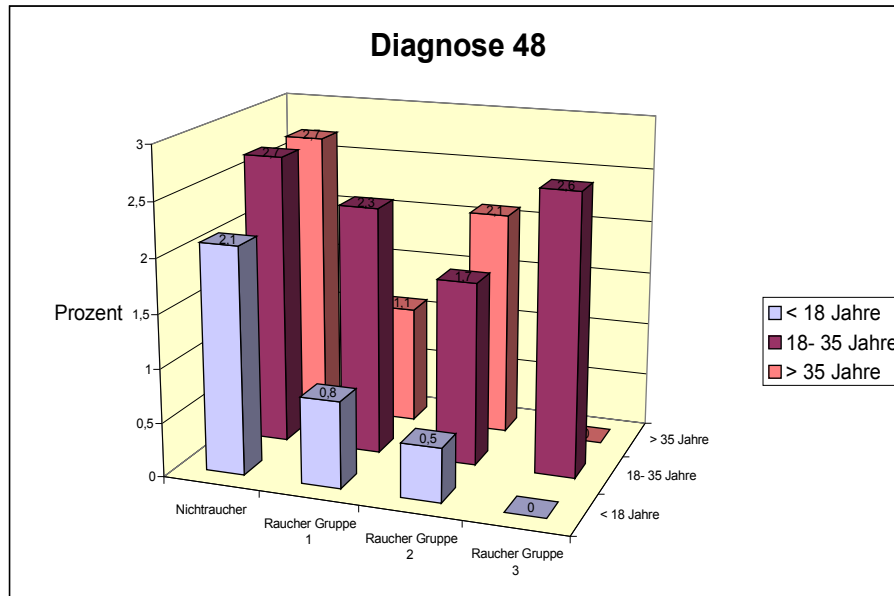


Abbildung 38: Diagnose 48 (Ödeme)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	7 (2,1%)	804 (2,7%)	61 (2,7%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	1 (0,8%)	86 (2,3%)	3 (1,1%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	1 (0,5%)	95 (1,7%)	12 (2,1%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	2 (2,6%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat-Test**

<18 Jahre:	p =0,424
18-35 Jahre:	p =0,001
>35 Jahre:	p =0,345

Die beobachteten Regelmäßigkeiten von Abbildung 36 lassen sich auf Abbildung 37 und 38 nicht vollständig übertragen. Grundsätzlich fällt auch hier ein geringeres Auftreten der Diagnosen 47 (Eiweißausscheidung) und 48 (Ödeme) mit zunehmendem Zigarettenkonsum auf. Die Diagnose 48 wurde nur bei 1,7% der 18- bis 35-Jährigen in der 'Raucher Gruppe 2' und 2,3% der Frauen in der 'Raucher Gruppe 1' gestellt, jedoch aber bei 2,7% der Nichtraucherinnen der gleichen Altersgruppe. In der 'Raucher Gruppe 3' sind es zwar 2,6% aber auch wieder nur 2 Erkrankungsfälle. Dieser angedeutete dosisabhängige Effekt findet sich bei der Diagnose 47 (Eiweißausscheidung) zwar nicht, jedoch findet man auch hier bei Raucherinnen ein selteneres Auftreten der Diagnose. 0,9% der Nichtraucherinnen litten unter Eiweißausscheidung, während es bei der 'Raucher Gruppe 1' 0,4% und bei der 'Raucher Gruppe 2' 0,5% waren. In der 'Raucher Gruppe 3' waren es jedoch 1,3% mit aber nur einem Erkrankungsfall. Die Diagnosen sind grundsätzlich im Alter häufiger. Bei 2,1% der über 35-Jährigen in der 'Raucher Gruppe 2' wurde die Diagnose 48 (Ödeme) gestellt, aber nur bei 1,7% der 18- bis 35-Jährigen. Jedoch gibt es immer wieder Unregelmäßigkeiten, wie zum Beispiel die 'Raucher Gruppe 1' bei der Diagnose 48 (Ödeme), wo die 18- bis 35-Jährigen mit 2,3% das häufigsten Auftreten der Diagnose zeigen und die über 35-Jährigen mit 1,1% das seltenste Auftreten.

Auch hier sind die Häufigkeitsverteilungen nur bei den 18- bis 35-Jährigen beide Male mit  $p = 0,001$  hoch signifikant. Die anderen Fälle weisen keine Signifikanz auf.

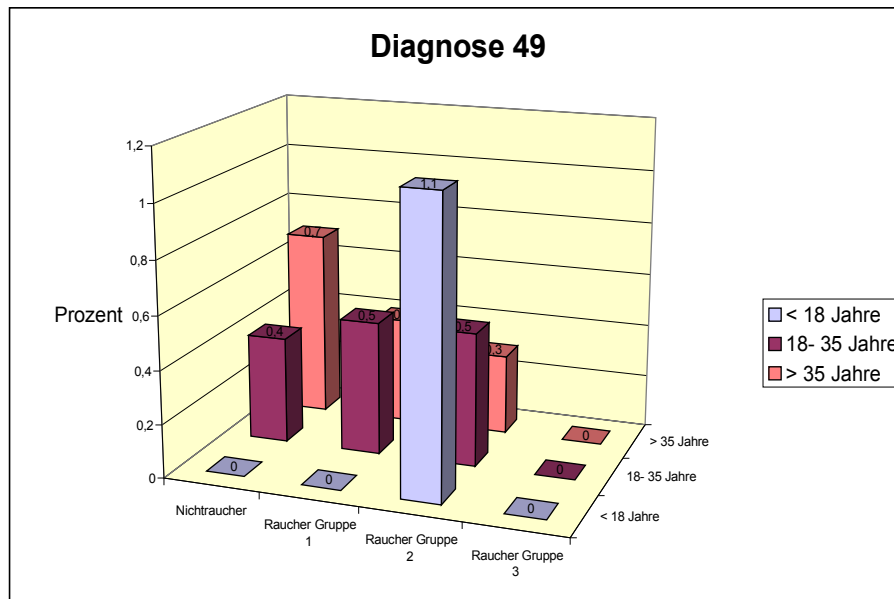
**Diagnose 49 (Hypotonie)**

Abbildung 39: Diagnose 49 (Hypotonie)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	0 (0,0%)	107 (0,4%)	15 (0,7%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	0 (0,0%)	18 (0,5%)	1 (0,4%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	2 (1,1%)	27 (0,5%)	2 (0,3%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat-Test**

<18 Jahre:	p =0,180
18-35 Jahre:	p =0,318
>35 Jahre:	p =0,772

In Abbildung 39 ist das Auftreten von Diagnose 49 (Hypotonie), beeinflusst durch Rauchverhalten und Alter dargestellt. Bei den über 35-Jährigen beobachtet man, dass mit zunehmendem Zigarettenkonsum die Diagnose seltener auftritt. 0,7% der Nichtraucherinnen litten hier an der Hypotonie, aber nur 0,4% der Raucherinnen in Gruppe 1 und nur 0,3% der Raucherinnen in Gruppe 2. Bei den 18- bis 35-Jährigen beobachtet man den entgegengesetzten Effekt. Mit zunehmendem Zigarettenkonsum tritt die Diagnose häufiger auf. Hier sind es 0,4% der Nichtraucherinnen, aber 0,5% der Raucherinnen in Gruppe 1 und 2. Insgesamt ist bei den Raucherinnen die Diagnose in höherem Alter seltener. Hier waren es zum Beispiel in der 'Raucher Gruppe 2' 0,3% der über 35-Jährigen, während die Diagnose aber 0,5% der 18- bis 35-Jährigen betraf. Die unter 18-Jährigen, sowie die 'Raucher Gruppe 3' werden aufgrund der geringen Fallzahl nicht in die Analyse mit einbezogen. Mit  $p > 0,05$  ist der Häufigkeitsunterschied nie signifikant. Auch der bekannte Effekt, dass Raucherinnen häufiger an einer Hypotonie leiden, ist hier nur spärlich zu beobachten.

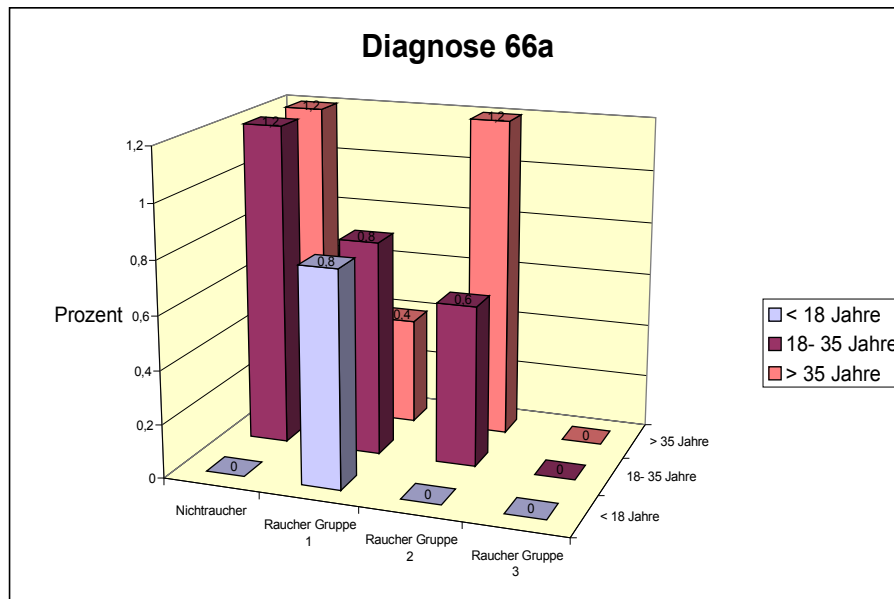
**Diagnosen 66a-c (Gestose/Eklampsie)**

Abbildung 40: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	0 (0,0%)	350 (1,2%)	28 (1,2%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	1 (0,8%)	29 (0,8%)	1 (0,4%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	0 (0,0%)	35 (0,6%)	7 (1,2%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat-Test**

&lt;18 Jahre: p = 0,265

18-35 Jahre: p = 0,001

&gt;35 Jahre: p = 0,621

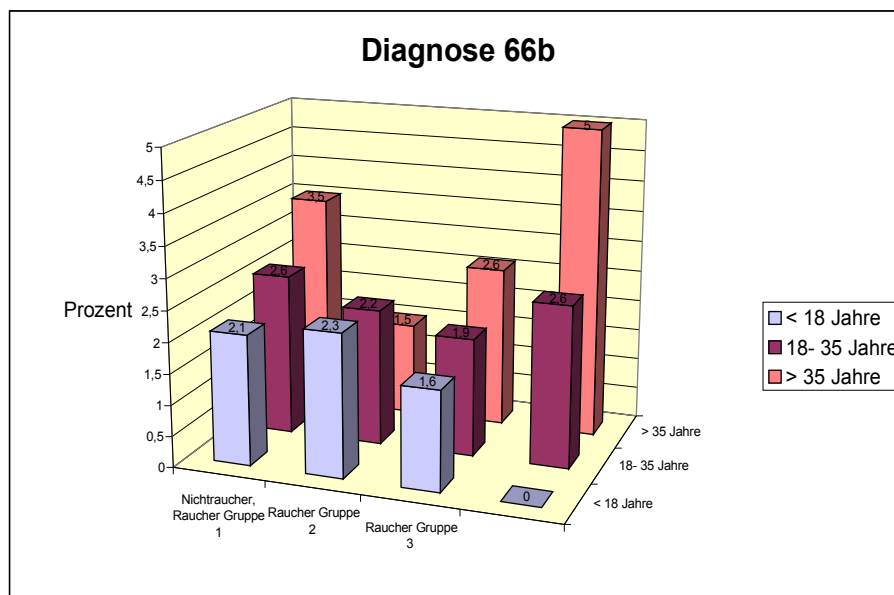


Abbildung 41: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	7 (2,1%)	788 (2,6%)	78 (3,5%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	3 (2,3%)	82 (2,2%)	4 (1,5%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	3 (1,6%)	106 (1,9%)	15 (2,6%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	2 (2,6%)	1 (5,0%)

**Chi-Quadrat-Test**

&lt;18 Jahre: p = 0,957

18-35 Jahre: p = 0,015

&gt;35 Jahre: p = 0,289

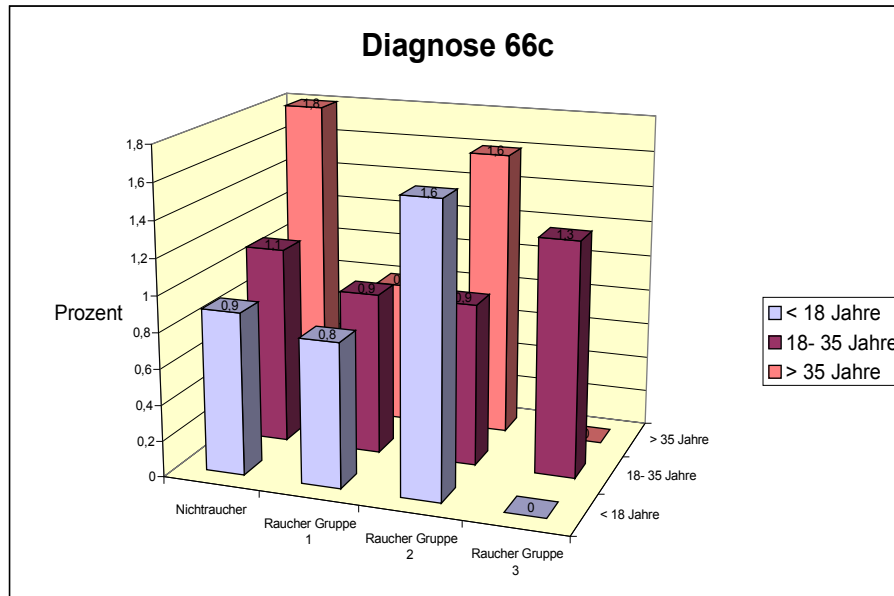


Abbildung 42: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

	<18 Jahre	18-35 Jahre	>35 Jahre
<b>Nichtraucher</b>	3 (0,9%)	333 (1,1%)	40 (1,8%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	1 (0,8%)	35 (0,9%)	2 (0,8%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	3 (1,6%)	49 (0,9%)	9 (1,6%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat-Test**

<18 Jahre:	p =0,875
18-35 Jahre:	p =0,447
>35 Jahre:	p =0,602

Die Abbildungen 40 bis 42 zeigen das Auftreten von Gestose/Eklampsie in Abhängigkeit vom Rauchverhalten und dem Alter. Beim Betrachten der Zahlen und Diagramme fällt es jedoch schwer, eine Gesetzmäßigkeit auszumachen. Eventuell könnte man sagen, dass bei den 18- bis 35-Jährigen durch vermehrtes Rauchen eine dosisabhängige Abnahme der Häufigkeiten der Diagnosen 66a-c stattfindet. Beispielsweise sind es in der betreffenden Nichtraucher-Gruppe 2,6% der Patientinnen mit Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko), aber nur 2,2% der Frauen in 'Raucher Gruppe 1' und 1,9% der Frauen in 'Raucher Gruppe 2'. Auch gibt es die Tendenz, dass bei höherem Alter die Diagnosen häufiger auftreten. In der 'Raucher Gruppe 2' bei Diagnose 66b sind hier zum Beispiel 1,6% der unter 18-Jährigen, 1,9% der 18- bis 35-Jährigen und 2,6% der über 35-Jährigen betroffen. Insgesamt sind diese Häufigkeitsverteilungen nur bei den 18- bis 35-Jährigen bei Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung) mit  $p = 0,001$  hoch signifikant und bei Diagnose 66b mit  $p = 0,015$  signifikant.

## 5.7. Einfluss der Gravidität bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen

Insgesamt gab es 30339 Primigravidae. Davon rauchten 3790 (12,5%) Frauen und 13495 (44,5%) waren Nichtraucherinnen. Von den 41897 Plurigravidae waren 5853 (14,0%) Rauche-



rinnen und 18171 (43,4%) Nichtraucherinnen. Es gab 2773 Multigravidae. Hier rauchten 867 (31,3%) Frauen und 1010 (36,4%) Frauen rauchten nicht. Bei den Multigravidae fällt auf, dass es fast so viele Raucherinnen, wie Nichtraucherinnen gab.

### Diagnosen 46 bis 48 (Hypertonie, Eiweißausscheidung und Ödeme)

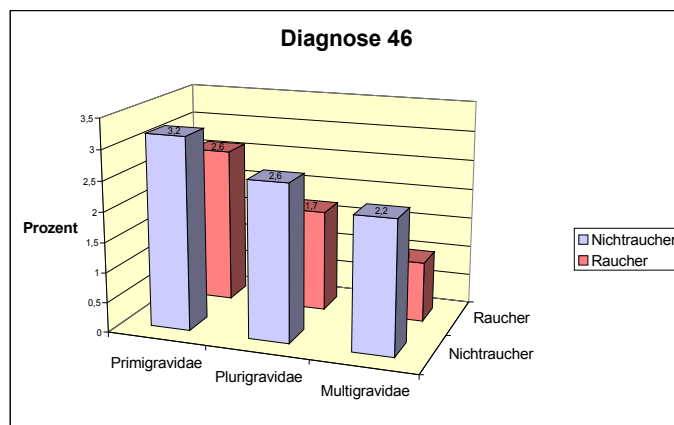


Abbildung 43: Diagnose 46 (Hypertonie)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
Nichtraucher	429 (3,2%)	465 (2,6%)	22 (2,2%)
Raucher	99 (2,6%)	98 (1,7%)	9 (1,0%)

**Primigravidae:**  $p = 0,073$ ;  
OR: 0,817

**Plurigravidae:**  $p = 0,001$ ;  
OR: 0,648

**Multigravidae:**  $p = 0,053$ ;  
OR: 0,471

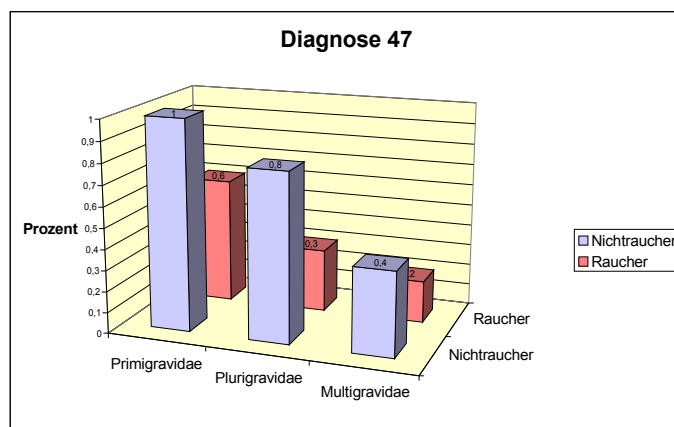


Abbildung 44: Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
Nichtraucher	138 (1,0%)	140 (0,8%)	4 (0,4%)
Raucher	24 (0,6%)	20 (0,3%)	2 (0,2%)

**Primigravidae:**  $p = 0,028$ ;  
OR: 0,617

**Plurigravidae:**  $p = 0,001$ ;  
OR: 0,442

**Multigravidae:**  $p = 0,527$ ;  
OR: 0,582

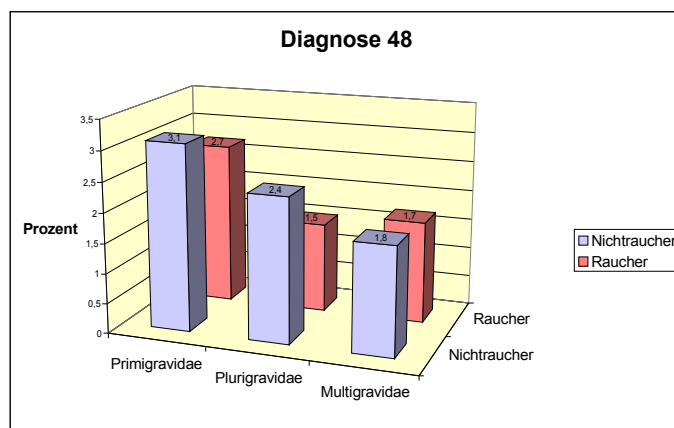


Abbildung 45: Diagnose 48 (Ödeme)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
Nichtraucher	421 (3,1%)	433 (2,4%)	18 (1,8%)
Raucher	101 (2,7%)	86 (1,5%)	15 (1,7%)

**Primigravidae:**  $p = 0,148$ ;  
OR: 0,850

**Plurigravidae:**  $p = 0,001$ ;  
OR: 0,611

**Multigravidae:**  $p = 0,932$ ;  
OR: 0,970

Abbildung 43 bis 45 zeigen das Auftreten von Diagnose 46-48 in Abhängigkeit vom Rauchverhalten und der Gravidität. In allen 3 Fällen kann man beobachten, dass die Diagnosen bei Raucherinnen weniger häufig sind als bei den Nichtraucherinnen. Zum Beispiel trat die Diagnose 46 (Hypertonie) bei 3,2% der Nichtraucherinnen in der ersten Schwangerschaft, aber nur bei 2,6% der Raucherinnen in der ersten Schwangerschaft auf. Insgesamt fällt auch auf, dass die Diagnosen bei den Primigravidae häufiger sind als bei den Pluri- oder Multigravidae. Bei den Diagnosen 46 und 47 (Eiweißausscheidung) findet man sogar mit zunehmender Gravidität eine Abnahme der Häufigkeit der Diagnosen. Beispielsweise trat die Diagnose 47 bei 1,0% der erstgraviden Nichtraucherinnen auf, aber nur bei 0,8% der plurigraviden- und nur bei 0,4% der multigraviden Nichtraucherinnen. Die Häufigkeitsverteilung von Diagnose 46 ist bei den Primigraviden mit  $p = 0,073$  nicht signifikant, bei den Plurigraviden mit  $p = 0,001$  dagegen hoch signifikant und bei den Multigraviden mit  $p = 0,053$  nahe an der Signifikanzgrenze. Die Odds Ratio ist in allen Fällen unter 1, was auf eine Risikoreduktion durch das Rauchen hindeutet. Bei Diagnose 47 sind die Häufigkeitsunterschiede bei den Primigraviden mit  $p = 0,028$  signifikant, bei den Plurigraviden mit  $p = 0,001$  hoch signifikant und bei den Multigraviden mit  $p = 0,527$  wieder nicht signifikant. Die Odds Ratio ist auch hier jedes Mal weit niedriger als 1. Rauchen führt also auch zur Risikoreduktion für Diagnose 47. Bei Diagnose 48 (Ödeme) ist die Häufigkeitsverteilung nur bei den Plurigraviden mit  $p = 0,001$  hoch signifikant. Bei den Primigraviden beträgt  $p = 0,148$  und bei den Multigraviden ist  $p = 0,932$ . Es liegt also keine Signifikanz vor. Die Odds Ratio unter 1 unterstreicht auch hier den „protektiven“ Effekt des Rauchens.

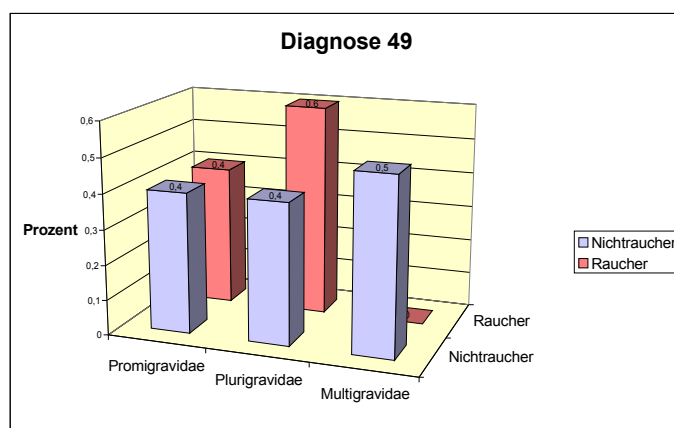
**Diagnose 49 (Hypotonie)**

Abbildung 46: Diagnose 49 (Hypotonie)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	49 (0,4%)	68 (0,4%)	5 (0,5%)
<b>Raucher</b>	16 (0,4%)	34 (0,6%)	0 (0,0%)

**Primigravidae:**  $p = 0,600$ ;  
OR: 1,163

**Plurigravidae:**  $p = 0,034$ ;  
OR: 1,556

**Multigravidae:**  $p = 0,038$ ;  
OR: 0,995

Abbildung 46 zeigt den Einfluss von Rauchen und Gravidität auf Diagnose 49 (Hypotonie). Hier zeigt sich der bekannte entgegengesetzte Trend zu den restlichen Diagnosen. Die Diagnose 49 tritt bei Raucherinnen eventuell etwas häufiger auf. Es litten 0,6% der plurigraviden Raucherinnen an einer Hypotonie, aber nur 0,4% der entsprechenden Nichtraucherinnen. Mit 0,6% litten mehr plurigravide Raucherinnen an einer Hypotonie als bei den rauchenden Primigravidae (0,4%). Die anderen Fälle weichen von diesem Trend ab und tragen wenig zur Auswertbarkeit bei. Bei den Primigravidae gibt es keinen relativen Häufigkeitsunterschied bei Diagnose 49. Bei den Multigravidae erscheinen die Fallzahlen zu gering, um eine verlässliche Aussage machen zu können. Die relativen Häufigkeiten sind aber insgesamt mit 0,4% bis 0,6% nur als minimaler Unterschied zu werten. Mit  $p > 0,050$  sind diese Häufigkeitsunterschiede bei den Primigravidae nicht signifikant. Bei den Pluri- und Multigravidae sind die Häufigkeitsunterschiede mit  $p = 0,034$  bzw.  $p = 0,038$  signifikant. Die Odds Ratio ist immer über 1. Die Erkrankungschance für die Diagnose 49 scheint also unter den Raucherinnen etwas häufiger zu sein. Generell lässt sich aber aufgrund der genannten Kritikpunkte keine verlässliche Aussage machen.

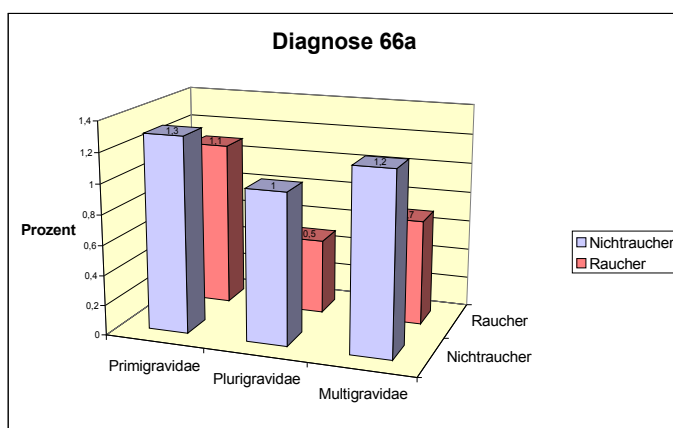
**Diagnosen 66a-c (Gestose/Eklampsie)**

Abbildung 47: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	178 (1,3%)	188 (1,0%)	12 (1,2%)
<b>Raucher</b>	40 (1,1%)	28 (0,5%)	6 (0,7%)

**Primigravidae:** p =0,199;  
OR: 0,798

**Plurigravidae:** p =0,001;  
OR: 0,460

**Multigravidae:** p =0,272;  
OR: 0,580

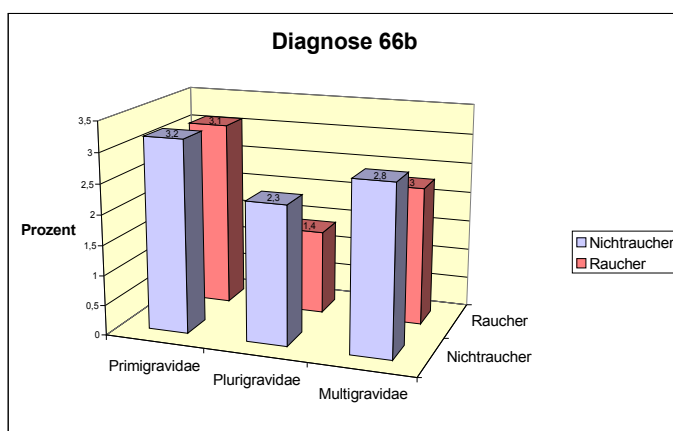


Abbildung 48: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	428 (3,2%)	416 (2,3%)	28 (2,8%)
<b>Raucher</b>	116 (3,1%)	81 (1,4%)	20 (2,3%)

**Primigravidae:** p =0,730;  
OR: 0,964

**Plurigravidae:** p =0,001;  
OR: 0,599

**Multigravidae:** p =0,524;  
OR: 0,828

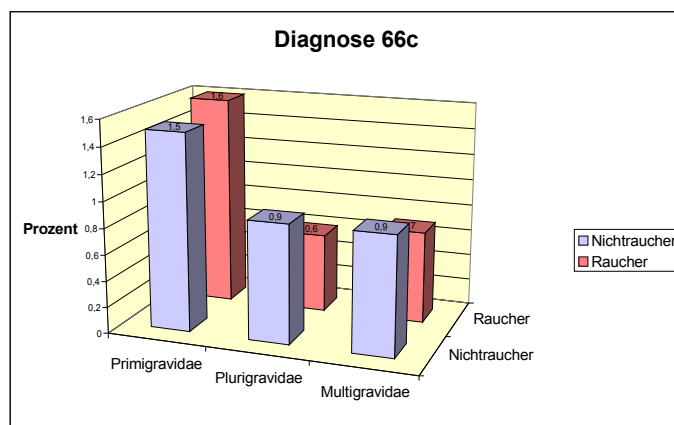


Abbildung 49: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	203 (1,5%)	164 (0,9%)	9 (0,9%)
<b>Raucher</b>	59 (1,6%)	35 (0,6%)	6 (0,7%)

**Primigravidae:**  $p = 0,815$ ;  
OR: 1,035

**Plurigravidae:**  $p = 0,025$ ;  
OR: 0,661

**Multigravidae:**  $p = 0,629$ ;  
OR: 0,775

In den Abbildungen 47 bis 49 ist die Einwirkung von Rauchverhalten und Gravidität auf das Auftreten der Diagnosen 66a-c dargestellt. Bis auf eine Ausnahme (primigravide Raucherinnen bei Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)) findet sich folgender Trend: Bei Nichtraucherinnen treten die Diagnosen häufiger auf als bei Raucherinnen. Beispielsweise wurde bei 1,0% der plurigraviden Nichtraucherinnen die Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung) gestellt, während diese bei den Raucherinnen aber nur bei 0,5% gestellt wurde. Es fällt außerdem auf, dass die Diagnosen bei Plurigravidae seltener vorkommen als bei Primigravidae. Zum Beispiel wurde bei 3,2% der primigraviden Nichtraucherinnen die Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) gestellt, während es nur 2,3% bei den Plurigravidae waren. Bei den Multigravidae leiden wieder etwas mehr Patientinnen an den Symptomen der Diagnosen 66a-c. Hier waren es beispielsweise bei Diagnose 66b 1,4% der plurigraviden Raucherinnen, aber schon 2,3% der multigraviden Raucherinnen, bei denen die Diagnose gestellt wurde. Insgesamt lässt sich also folgendes Bild beobachten: Am häufigsten gab es Primigravidae mit den Diagnosen 66a-c, gefolgt von den Multigravidae. Bei den Plurigravidae traten die Diagnosen 66a-c am seltensten auf. Mit  $p = 0,001$  sind diese Häufigkeitsunterschiede der Plurigravidae bei Diagnose 66a hoch signifikant, bei Diagnose 66b mit  $p = 0,001$  ebenfalls hoch signifikant und bei Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung) mit  $p = 0,025$  signifikant. Die Häufigkeitsunterschiede der Primigravidae und Multigravidae sind in allen 3 Fällen mit  $p > 0,05$  nicht signifikant. Mit einer Odds Ratio unter 1, wird wieder der „protektive“ Effekt des Rauchens unterstrichen.

## 5.8. Einfluss der Gravidität bei verschiedenen Rauchergruppen

Von den 30339 Primigravidae waren 13495 (44,5%) Nichtraucherinnen, 1627 (5,4%) in der 'Raucher Gruppe 1', 2136 (7,0%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 27 (0,02%) in der 'Raucher Gruppe 3'. Es gab 41897 Plurigravidae, wovon 18171 (43,4%) Patientinnen nicht rauchten, 2266 (5,4%) in der 'Raucher Gruppe 1', 3532 (8,4%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 55 (0,13%) in der 'Raucher Gruppe 3' waren. Insgesamt waren es 2773 Multigravidae, mit 1010 (36,4%) Nichtraucherinnen, 249 (9,0%) Frauen in der 'Raucher Gruppe 1', 600 (21,6%) in der 'Raucher Gruppe 2' und 18 (0,6%) in der 'Raucher Gruppe 3'.

### Diagnosen 46 bis 48 (Hypertonie, Eiweißausscheidung und Ödeme)

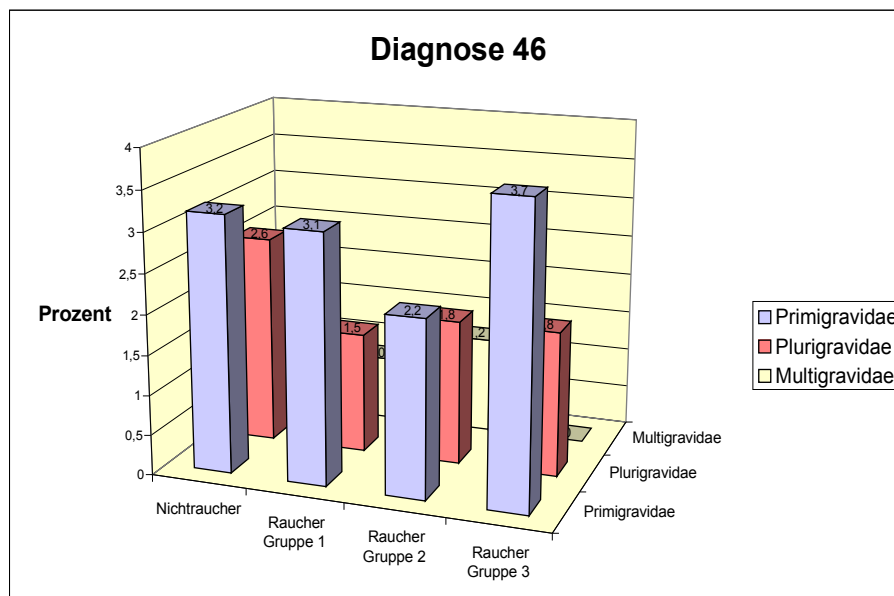


Abbildung 50: Diagnose 46 (Hypertonie)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	429 (3,2%)	465 (2,6%)	22 (2,2%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	51 (3,1%)	34 (1,5%)	2 (0,8%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	47 (2,2%)	63 (1,8%)	7 (1,2%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	1 (3,7%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)

#### Chi-Quadrat-Test:

Primigravidae: p =0,110

Plurigravidae: p =0,001

Multigravidae: p =0,262

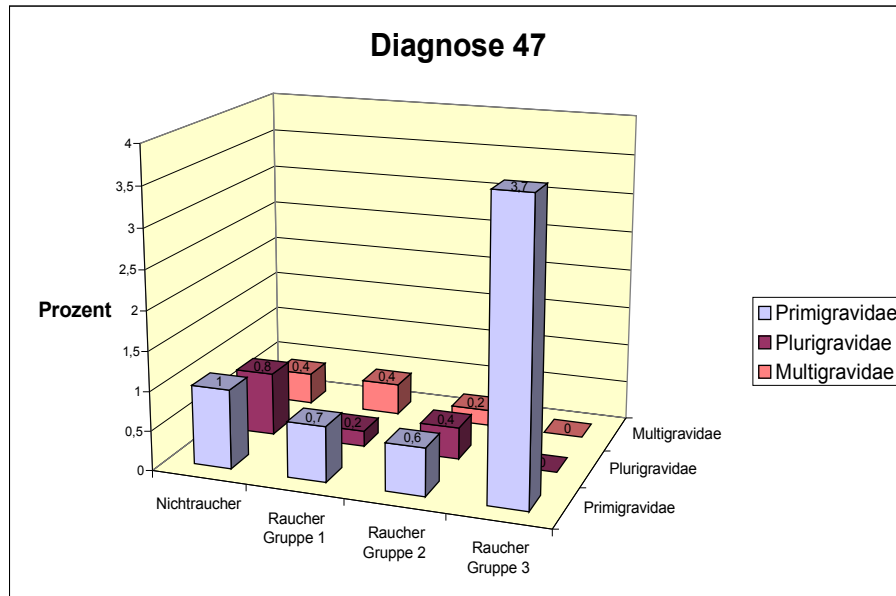


Abbildung 51: Diagnose 47: (Eiweißausscheidung)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	138 (1,0%)	140 (0,8%)	4 (0,4%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	11 (0,7%)	5 (0,2%)	1 (0,4%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	12 (0,6%)	15 (0,4%)	1 (0,2%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	1 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

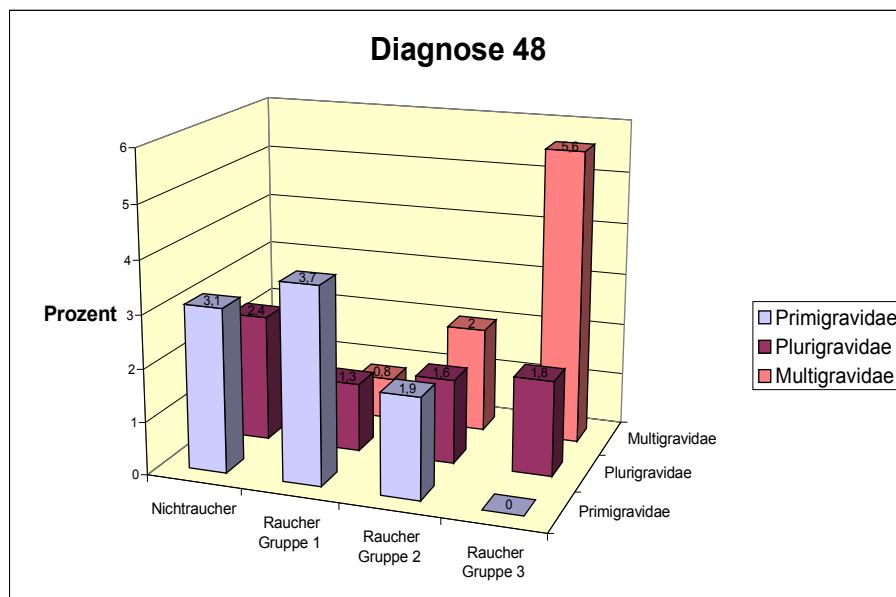
**Chi-Quadrat-Test:**Primigravidae:  $p = 0,052$ Plurigravidae:  $p = 0,004$ Multigravidae:  $p = 0,865$ 

Abbildung 52: Diagnose 48 (Ödeme)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	421 (3,1%)	433 (2,4%)	18 (1,8%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	60 (3,7%)	30 (1,3%)	2 (0,8%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	41 (1,9%)	55 (1,6%)	12 (2,0%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	1 (1,8%)	1 (5,6%)

**Chi-Quadrat-Test:**Primigravidae:  $p = 0,006$ Plurigravidae:  $p = 0,001$ Multigravidae:  $p = 0,388$

Die Abbildungen 50 bis 52 zeigen den Einfluss von Gravidität und Rauchverhalten bezüglich des Auftretens der Diagnosen 46 bis 48. In allen 3 Fällen findet man eine ähnliche Verteilung. Es fällt auf, dass bei den Plurigravidae die Diagnosen wesentlich seltener auftreten als bei den Primigravidae. Es wurde beispielsweise bei 1,8% der Plurigravidae in der 'Raucher Gruppe 2' die Diagnose 46 (Hypertonie) gestellt, während diese aber bei 2,2% der Primigravidae in der 'Raucher Gruppe 2' gestellt wurde. Bei den Plurigravidae fällt auf, dass bei den Nichtraucherinnen häufig eine Diagnose gestellt wird; bei der 'Raucher Gruppe 1' wesentlich seltener und bei der 'Raucher Gruppe 2' wieder etwas mehr. Beispielsweise waren es 2,6% der plurigraviden Nichtraucherinnen mit Diagnose 46, aber nur 1,5% der Frauen in 'Raucher Gruppe 1'. Bei der 'Raucher Gruppe 2' fanden sich dann wieder mehr: Es waren 1,8% mit der Diagnose 46. Bei den Primigravidae zeigt sich bei Diagnose 46 und 47 ein angedeuteter dosisabhängiger Effekt: Mit zunehmendem Zigarettenkonsum treten die Diagnosen seltener auf. Zum Beispiel waren es 1% der primigraviden Nichtraucherinnen mit der Diagnose 47 (Eiweißausscheidung), aber nur 0,7% der Frauen in der 'Raucher Gruppe 1' und 0,6% der Frauen in der 'Raucher Gruppe 2'. Nur bei der 'Raucher Gruppe 3' waren es mit 3,7% relativ gesehen mehr. Allerdings lag dem nur ein Erkrankungsfall zugrunde. Bei Diagnose 48 (Ödeme) stellte die 'Raucher Gruppe 1' die Gruppe mit den häufigsten Diagnosen dar (3,7%). Bei den Multigravidae findet man zu geringe Fallzahlen, als dass sich eine verlässliche Aussage bezüglich der Häufigkeitsverteilung treffen ließe. Die Häufigkeitsverteilung ist meist signifikant. Bei Diagnose 46 ist sie bei den Plurigravidae mit  $p=0,001$  hoch signifikant. Bei Diagnose 47 sind die Primigravidae mit  $p=0,052$  nahe an der Signifikanz, während die Plurigravidae mit  $p=0,004$  eine sehr signifikante Verteilung aufweisen. Bei Diagnose 48 findet man bei den Primigravidae mit  $p=0,006$  eine sehr signifikante Häufigkeitsverteilung, während sie bei den Plurigravidae mit  $p=0,001$  hoch signifikant ist. Bei den Multigravidae ist die Häufigkeitsverteilung in allen 3 Fällen mit  $p>0,05$  weit von der Signifikanzgrenze entfernt.



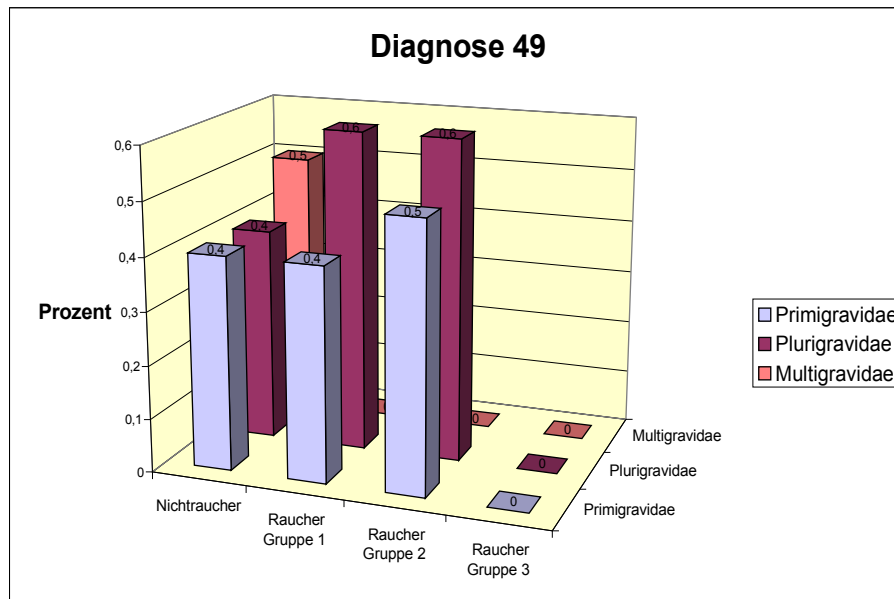
**Diagnose 49 (Hypotonie)**

Abbildung 53: Diagnose 49 (Hypotonie)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	49 (0,4%)	68 (0,4%)	5 (0,5%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	6 (0,4%)	13 (0,6%)	0 (0,0%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	10 (0,5%)	21 (0,6%)	0 (0,0%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat-Test:**

Primigravidae: p = 0,885

Plurigravidae: p = 0,177

Multigravidae: p = 0,230

Abbildung 53 zeigt den Einfluss von Rauchen und Gravidität auf Diagnose 49 (Hypotonie). Hier sieht man den erwarteten umgekehrten Effekt: Mit zunehmendem Zigarettenkonsum tritt die Diagnose häufiger auf. Es waren 0,6% der plurigraviden Raucherinnen in 'Raucher Gruppe 1 und 2' mit der Diagnose, aber nur 0,4% der Nichtraucherinnen. Zwischen Erst- und Mehrgraviden gibt es keinen großen Unterschied in der Häufigkeitsverteilung. Bei den Primigravidae wurde die Diagnose bei 0,4% der Nichtraucherinnen, bei 0,4% der Raucherinnen in Gruppe 1 und bei 0,5% der Raucherinnen in Gruppe 3 gestellt. Bei den Plurigravidae waren es auch 0,4% bei den Nichtraucherinnen, aber 0,6% in der 'Raucher Gruppe 1' und 'Raucher Gruppe 2'. Also tritt in den beiden Gruppen bei Plurigravidae die Diagnose etwas häufiger auf. Die Multigravidae werden wieder aufgrund der geringen Fallzahl außer Acht gelassen. Für die 'Raucher Gruppe 3' gibt es keine Erkrankungsfälle. Mit  $p > 0,05$  sind die Verteilungen der Diagnose 49 aber in allen Fällen nicht signifikant.

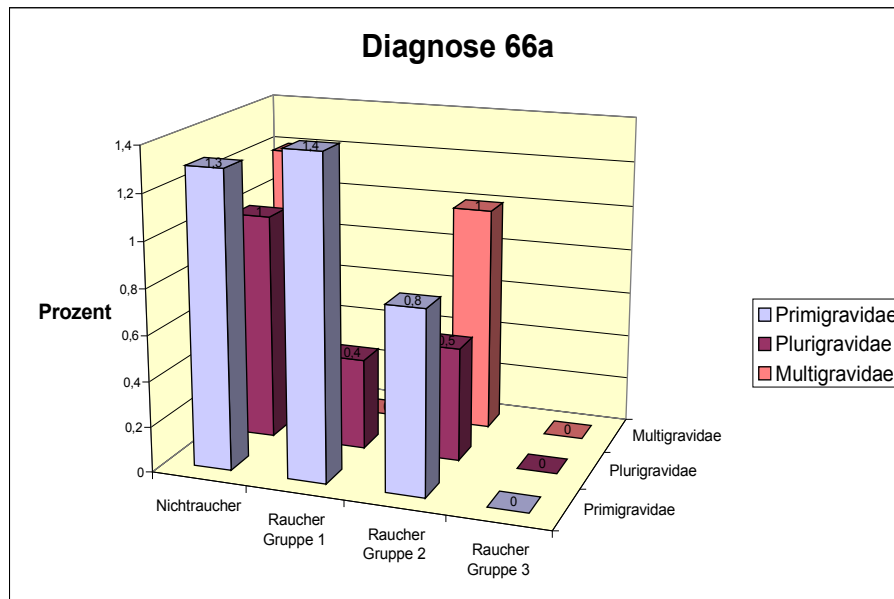
**Diagnosen 66a-c (Gestose/Eklampsie)**

Abbildung 54: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	178 (1,3%)	188 (1,0%)	12 (1,2%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	22 (1,4%)	10 (0,4%)	0 (0,0%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	18 (0,8%)	18 (0,5%)	6 (1,0%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat-Test:**

Primigravidae: p = 0,282

Plurigravidae: p = 0,001

Multigravidae: p = 0,368

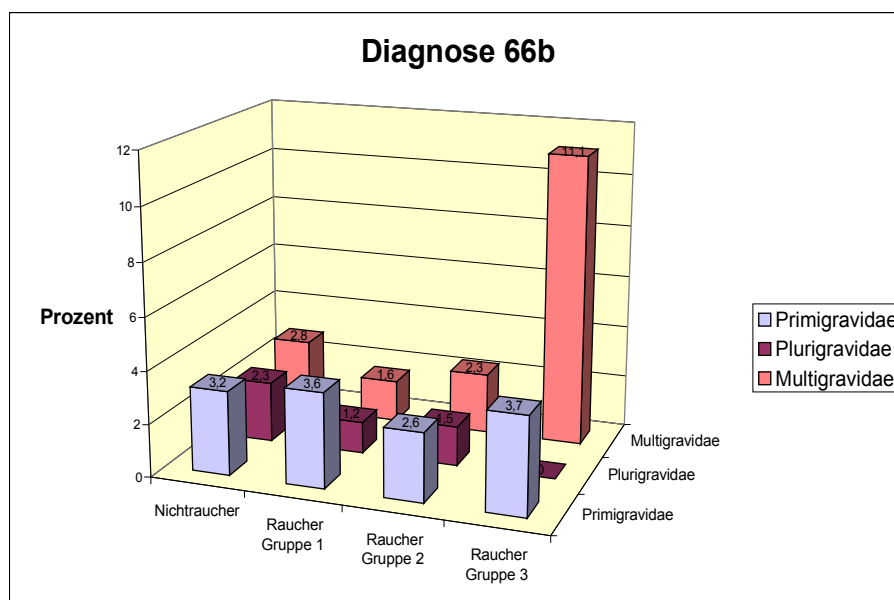


Abbildung 55: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	428 (3,2%)	416 (2,3%)	28 (2,8%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	59 (3,6%)	27 (1,2%)	4 (1,6%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	56 (2,6%)	54 (1,5%)	14 (2,3%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	1 (3,7%)	0 (0,0%)	2 (11,1%)

**Chi-Quadrat-Test:**

Primigravidae: p = 0,360

Plurigravidae: p = 0,001

Multigravidae: p = 0,090

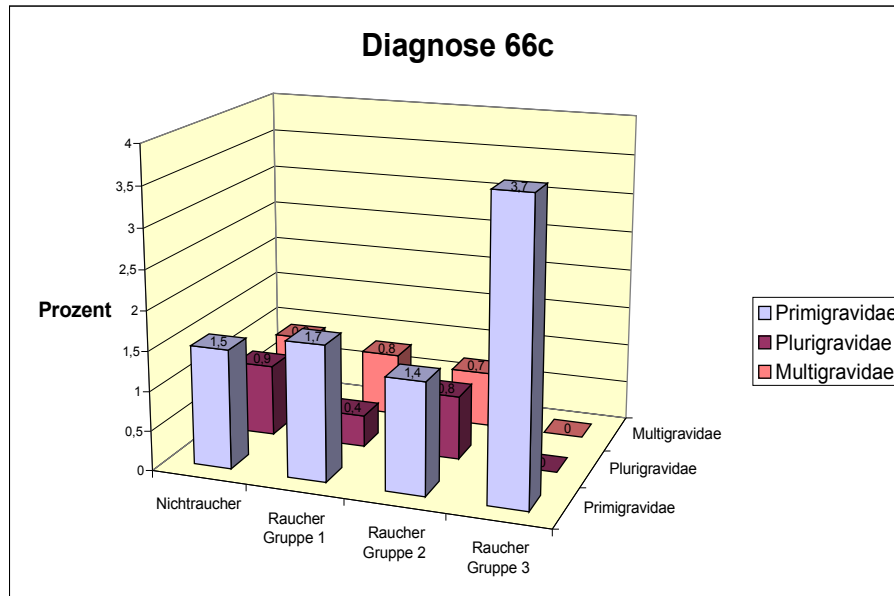


Abbildung 56: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

	Primigravidae	Plurigravidae	Multigravidae
<b>Nichtraucher</b>	203 (1,5%)	164 (0,9%)	9 (0,9%)
<b>Raucher Gruppe 1</b>	28 (1,7%)	8 (0,4%)	2 (0,8%)
<b>Raucher Gruppe 2</b>	30 (1,4%)	27 (0,8%)	4 (0,7%)
<b>Raucher Gruppe 3</b>	1 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

**Chi-Quadrat-Test:**

Primigravidae: p = 0,679

Plurigravidae: p = 0,044

Multigravidae: p = 0,943

Die Abbildungen 54 bis 56 zeigen das Auftreten der Diagnosen 66a-c in Abhängigkeit vom Rauchverhalten und der Gravidität. In allen 3 Fällen findet man eine ähnliche Häufigkeitsverteilung: Insgesamt tritt bei den Plurigravidae die Diagnose seltener auf. Zum Beispiel gab es 3,2% der nicht rauchenden Primigravidae mit Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko), während es bei den Plurigravidae 2,3% waren. Bei den Plurigravidae findet man bei Nichtraucherinnen ein häufiges Auftreten der Diagnose, bei Raucherinnen der Gruppe 1 ein sehr geringes Auftreten und bei Raucherinnen der Gruppe 3 wieder etwas mehr. Zum Beispiel wurde bei 2,3% der nicht rauchenden Plurigravidae die Diagnose 66b gestellt, aber nur 1,2% der Frauen in 'Raucher Gruppe 1'. Bei Frauen der 'Raucher Gruppe 2' waren es dann 1,5%. Bei den Primigravidae findet sich eine etwas andere Verteilung: Bei einigen der Nichtraucherinnen wird Diagnose 66b gestellt, bei Frauen der 'Raucher Gruppe 1' sind es dann noch etwas mehr und bei Frauen der 'Raucher Gruppe 2' wieder weniger. Beispielsweise wurde die Diagnose 66b bei 3,2% der nicht-rauchenden Primigravidae gestellt. Bei Frauen der 'Raucher Gruppe 1' waren es dann sogar 3,6%, und bei der 'Raucher Gruppe 2' wiederum nur 2,6%. Bei den Multigravidae ist es schwer eine Gesetzmäßigkeit oder einen regelmäßig wiederkehrenden Trend ausfindig zu machen. Wahrscheinlich sind auch hier die Fallzahlen wieder zu gering. Die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen sind bei den Primigravidae mit  $p > 0,05$  nie signifikant. Bei den Plurigravidae sind sie bei Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

mit  $p=0,001$  sehr signifikant, bei Diagnose 66b mit  $p=0,001$  ebenfalls hoch signifikant und bei Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung) mit  $p=0,044$  gerade noch signifikant. Bei den Multigravidae liegt mit  $p>0,05$  nie eine Signifikanz vor.

## 5.9. Frühgeburtlichkeit und hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft

Zuletzt soll noch überprüft werden, ob die Auswertung dasselbe Ergebnis bringt, wenn die Fälle mit Frühgeburtlichkeit herausgerechnet werden. Es soll geklärt werden, ob auch dann die hypertensiven Erkrankungen der Schwangerschaft bei Raucherinnen seltener auftreten. Als Fälle mit Frühgeburtlichkeit wurden Patientinnen gewertet, bei denen die Diagnose 63b (Frühgeburt als Geburtsrisiko) gestellt wurde. Insgesamt hatten 1904 (5,8%) Nichtraucherinnen und 694 (6,6%) Raucherinnen eine Frühgeburt. 30774 (94,2%) Nichtraucherinnen und 9824 (93,4%) Raucherinnen hatten keine Frühgeburt.

### Diagnose 46 (Hypertonie)

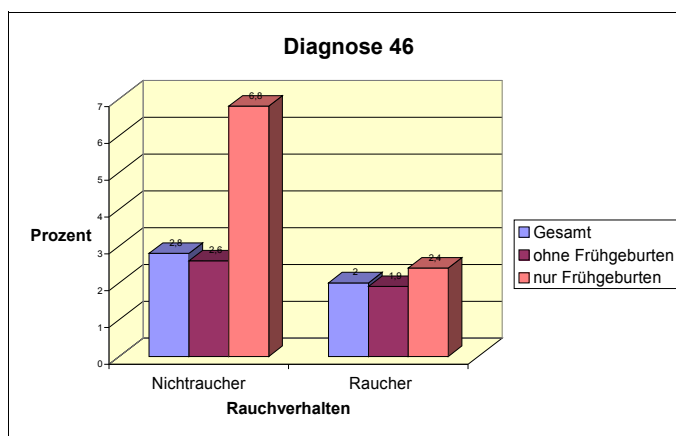


Abbildung 57: Diagnose 46 (Hypertonie)

	gesamt	ohne Frühgeburten	nur Frühgeburten
<b>Nichtraucher</b>	916 (2,8%)	786 (2,6%)	130 (6,8%)
<b>Raucher</b>	206 (2,0%)	189 (1,9%)	17 (2,4%)

gesamt:  $p=0,001$ ; OR: 0,693  
 ohne Frühgeburten:  $p=0,001$ ; OR: 0,748  
 nur Frühgeburten:  $p=0,001$ ; OR: 0,343

Abbildung 57 stellt den Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit, Rauchverhalten und dem Auftreten von Diagnose 46 (Hypertonie) dar. In der Gesamtheit hatten 2,8% der Nichtraucherinnen einen Hypertonie, während es bei den Raucherinnen nur 2,0% waren. Betrachtet man nur die Patientinnen mit einer Frühgeburt sind es prozentual deutlich mehr Frauen, die an einer Hypertonie litten. Bei den Nichtraucherinnen sind es 6,8%, während es bei den Raucherinnen mit

2,4% weniger sind. Frauen mit einer Frühgeburt hatten also deutlich häufiger gleichzeitig auch eine Hypertonie. Lässt man die Patientinnen mit einer Frühgeburt außer Acht, wurde nur bei 2,6% der Nichtraucherinnen und 1,9% der Raucherinnen die Diagnose Hypertonie gestellt. Es sind also etwas weniger Frauen betroffen als bei der Gesamtbetrachtung. Der Chi-Quadrat-Test ist in allen 3 Fällen mit  $p = 0,001$  hoch signifikant. Erneut wird also dargestellt, dass bei Raucherinnen die Diagnose Hypertonie seltener gestellt wird. Die Odds Ratio ist in allen 3 Fällen deutlich unter 1, sodass hier wieder der „protektive“ Effekt durch das Rauchen betont wird.

### Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

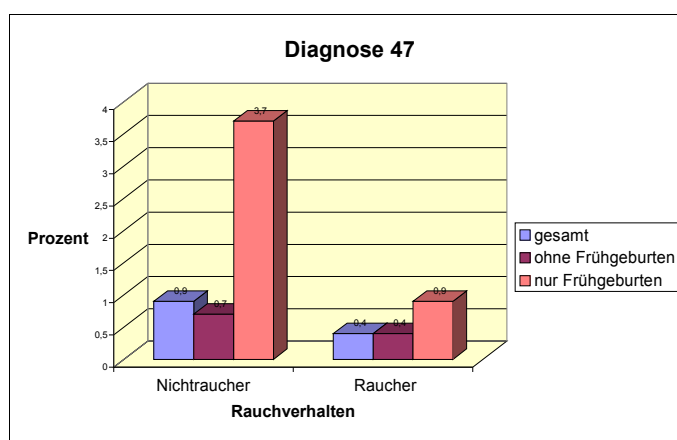


Abbildung 58: Diagnose 47 (Eiweißausscheidung)

	gesamt	ohne Frühgeburten	nur Frühgeburten
Nichtraucher	282 (0,9%)	212 (0,7%)	70 (3,7%)
Raucher	46 (0,4%)	40 (0,4%)	6 (0,9%)

gesamt:  $p=0,001$ ; OR: 0,505  
 ohne Frühgeburten:  $p=0,002$ ; OR: 0,589  
 nur Frühgeburten:  $p=0,001$ ; OR: 0,228

### Diagnose 48 (Ödeme)

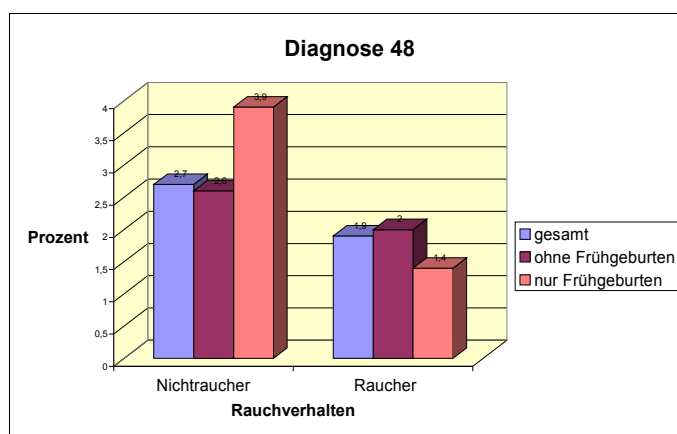


Abbildung 59: Diagnose 48 (Ödeme)

	gesamt	ohne Frühgeburten	nur Frühgeburten
Nichtraucher	872 (2,7%)	798 (2,6%)	74 (3,9%)
Raucher	202 (1,9%)	192 (2,0%)	10 (1,4%)

gesamt:  $p=0,001$ ; OR: 0,714  
 ohne Frühgeburten:  $p=0,001$ ; OR: 0,749  
 nur Frühgeburten:  $p=0,002$ ; OR: 0,362

Die Abbildungen 58 und 59 zeigen ebenfalls den Einfluss von Rauchverhalten und Frühgeburtnlichkeit auf das Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, hier Diagnose 47 (Eiweißausscheidung) und Diagnose 48 (Ödeme). Hier bestätigt sich ebenfalls der schon beobachtete Effekt. Bei Raucherinnen werden die Diagnosen deutlich seltener gestellt als bei Nichtraucherinnen. Beispielsweise litten 0,7% der Nichtraucherinnen ohne Frühgeburt an einer Eiweißausscheidung, während es nur 0,4% der Raucherinnen ohne Frühgeburt taten. Auch kann man hier beobachten, dass bei Frauen mit einer gleichzeitigen Frühgeburt als Geburtsrisiko die Diagnosen Eiweißausscheidung und Ödeme um einiges häufiger sind als bei den Frauen ohne Frühgeburt oder der Gesamtheit der Patientinnen. Zum Beispiel litten 3,9% der Nichtraucherinnen mit Frühgeburt an Ödemen, aber nur 1,4 der Raucherinnen dieser Gruppe. Werden die Frauen mit einer Frühgeburt aus der Analyse ausgeschlossen, findet man wieder ein etwas selteneres Auftreten der Diagnosen als bei der Gesamtbetrachtung. Zum Beispiel litten insgesamt 2,7% der Nichtraucherinnen an Ödemen. Rechnet man die Frühgeburten heraus sind es nur noch 2,6%. Bei der Diagnose 47 ist die Häufigkeitsverteilung bei Frauen mit Frühgeburt mit  $p=0,001$  hoch signifikant und bei Frauen ohne Frühgeburt mit  $p=0,002$  sehr signifikant. Die Häufigkeitsverteilung der Diagnose 48 ist ebenfalls bei Frauen ohne Frühgeburt mit  $p=0,001$  hoch signifikant, bei den Frauen mit Frühgeburt mit  $p=0,002$  sehr signifikant. Die Odds Ratio ist in allen Fällen deutlich geringer als 1, sodass auch hier wieder beobachtet werden kann, dass Rauchen scheinbar „protektiv“ auf das Auftreten der Diagnosen 47 (Eiweißausscheidung) und 48 (Ödeme) wirkt.

### Diagnose 49 (Hypotonie)

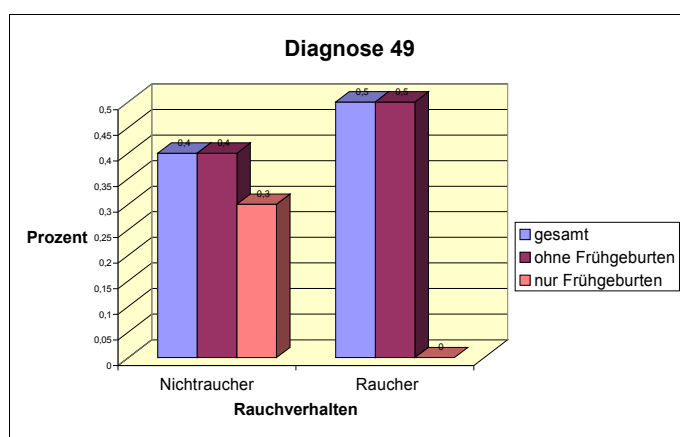


Abbildung 60: Diagnose 49 (Hypotonie)

	gesamt	ohne Frühgeburten	nur Frühgeburten
Nichtraucher	122 (0,4%)	117 (0,4%)	5 (0,3%)
Raucher	50 (0,5%)	50 (0,5%)	0 (0,0%)

gesamt:  $p=0,148$ ; OR: 1,275  
 ohne Frühgeburten:  $p=0,083$ ; OR: 1,340  
 nur Frühgeburten:  $p=0,177$ ; OR: n.mögl.

Abbildung 60 zeigt das Auftreten der Diagnose 49 (Hypotonie) in Abhängigkeit vom Rauchverhalten und der Frühgeburt als zusätzliches Geburtsrisiko. Insgesamt findet man bei der Kombination Hypotonie und Frühgeburt nur sehr geringe Fallzahlen, sodass eine Auswertung nur schlecht möglich ist. Es lässt sich beobachten, dass bei Raucherinnen die Diagnose etwas häufiger auftritt. Unter Einbezug der Frühgeburtslichkeit lassen sich jedoch keine neuen Erkenntnisse gewinnen. In allen 3 Fällen ist die Häufigkeitsverteilung mit  $p > 0,05$  aber nicht signifikant. Die Odds Ratio ist etwas über 1, sodass von einem etwas erhöhten Risiko für eine Hypotonie durch das Rauchen ausgegangen werden könnte.

### Diagnosen 66a-c (Gestose/Eklampsie)

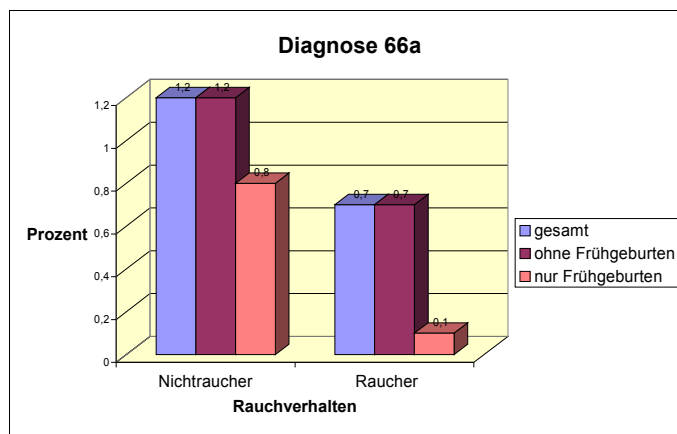


Abbildung 61: Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung)

	gesamt	ohne Frühgeburten	nur Frühgeburten
<b>Nichtraucher</b>	378 (1,2%)	362 (1,2%)	16 (0,8%)
<b>Raucher</b>	74 (0,7%)	73 (0,7%)	1 (0,1%)

gesamt:  $p=0,001$ ; OR: 0,605  
 ohne Frühgeburten:  $p=0,001$ ; OR: 0,629  
 nur Frühgeburten:  $p=0,051$ ; OR: 0,170

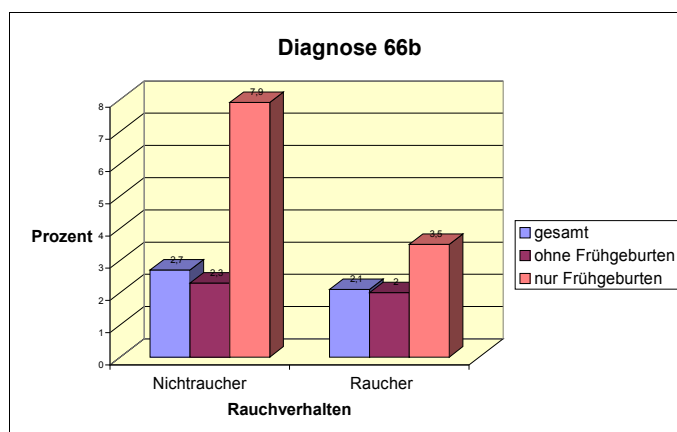


Abbildung 62: Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko)

	gesamt	ohne Frühgeburten	nur Frühgeburten
<b>Nichtraucher</b>	873 (2,7%)	722 (2,3%)	151 (7,9%)
<b>Raucher</b>	217 (2,1%)	193 (2,0%)	24 (3,5%)

gesamt:  $p=0,001$ ; OR: 0,767  
 ohne Frühgeburten:  $p=0,027$ ; OR: 0,834  
 nur Frühgeburten:  $p=0,001$ ; OR: 0,416

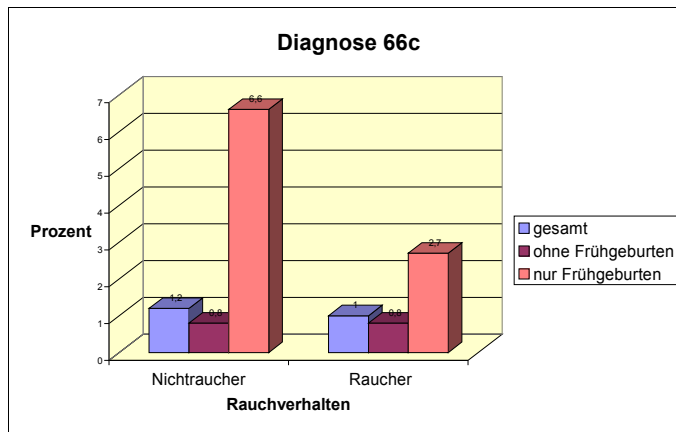


Abbildung 63: Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung)

	gesamt	ohne Frühgeburten	nur Frühgeburten
<b>Nichtraucher</b>	376 (1,2%)	251 (0,8%)	125 (6,6%)
<b>Raucher</b>	100 (1,0%)	81 (0,8%)	19 (2,7%)

gesamt:  $p=0,083$ ; OR: 0,825  
 ohne Frühgeburten:  $p=0,932$ ; OR: 1,011  
 nur Frühgeburten:  $p=0,001$ ; OR: 0,401

Auch bei den Diagnosen 66a-c findet sich der oben beobachtete Effekt. Frauen mit Frühgeburt und Gestose/Eklampsie als gleichzeitiges Geburtsrisiko leiden häufiger an den Diagnosen als Frauen ohne gleichzeitige Frühgeburt. Dementsprechend leiden auch wieder etwas weniger Frauen an den Diagnosen als in der Gesamtbetrachtung berechnet. Beispielsweise litten insgesamt 2,7% der Nichtraucherinnen und 2,1% der Raucherinnen an einer Gestose oder Eklampsie als Geburtsrisiko. Bei den Frauen mit gleichzeitiger Frühgeburt waren es sogar 7,9% der Nichtraucherinnen und 3,5% der Raucherinnen. Dementsprechend sind es bei den Frauen ohne gleichzeitige Frühgeburt etwas weniger Prozent als insgesamt. Hier litten 2,3% der Nichtraucherinnen und 2,0% der Raucherinnen an der Diagnose. Laut Chi-Quadrat-Test ist bei den Frauen mit Frühgeburt die Häufigkeitsverteilung bei Diagnose 66a mit  $p=0,051$  nicht signifikant, bei der Diagnose 66b mit  $p=0,001$  hoch signifikant und bei Diagnose 66c mit  $p=0,001$  ebenfalls hoch signifikant. Ohne die Frühgeburt ist die Häufigkeitsverteilung bei der Diagnose 66a mit  $p=0,001$  hoch signifikant, bei Diagnose 66b mit  $p=0,027$  signifikant und bei der Diagnose 66c mit  $p=0,932$  nicht signifikant. Die Odds Ratio ist in den meisten Fällen deutlich unter 1 und bestätigt den scheinbar „protektiven“ Effekt durch das Rauchen.

## 5.10. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Insgesamt zeigt sich, dass mit täglichem Zigarettenkonsum eine Hypertonie, Eiweißausscheidung, Ödeme und Gestose/Eklampsie seltener auftreten. Eine Hypotonie dagegen tritt häufiger auf. Auch lässt sich feststellen, dass die Häufigkeitsunterschiede sich dosisabhängig verändern.



Je höher der Zigarettenkonsum, desto seltener sind Hypertonie, Eiweißausscheidung, Ödeme und Gestose/Eklampsie. Bei der Hypotonie lässt sich der entgegengesetzte Effekt beobachten, welcher jedoch nie signifikant ist. Die Grundaussage wird durch Hinzuziehen der Parameter BMI, Alter und Gravidität nicht wesentlich verändert. Auch hier bedingt der zunehmende tägliche Zigarettenkonsum eine Verminderung der Diagnosen Hypertonie, Eiweißausscheidung, Ödeme und Gestose/Eklampsie. Die Diagnose Hypotonie tritt auch hier mit dem Zigarettenkonsum wieder häufiger auf. Eine Ausnahme stellt bei allen Diagnosen 46 bis 49 und 66a bis 66c die 'Raucher Gruppe 3' dar. Hier finden sich insgesamt häufig prozentual mehr gestellte Diagnosen als in der vorhergehenden 'Raucher Gruppe 2'. Es gilt zu diskutieren, ob dies lediglich auf die so geringe Fallzahl der 'Raucher Gruppe 3' zurückzuführen ist, oder ob es einen anderen Hintergrund für diese Tatsache geben kann. Zusammenfassend lässt sich außerdem feststellen, dass die hypertensiven Erkrankungen mit zunehmendem BMI häufiger auftreten, meist bei höherem Alter der Schwangeren häufiger sind und bei Primigravidae häufiger auftreten als bei Plurigravidae. Auch wenn eine Frühgeburtlichkeit ausgeschlossen wird, verändert sich das Ergebnis nicht. Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen sind zwar etwas geringer, aber immer noch signifikant. Rauchen scheint auch nach Ausschluss von Frühgeburtlichkeit das Risiko für hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft zu senken. Auf der anderen Seite lässt sich beobachten, dass die Kombination aus Frühgeburtlichkeit und hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft relativ gesehen häufiger ist als in der Gesamtbetrachtung.

## 6. Diskussion

### 6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Wie schon im Ergebnis-Teil beschrieben lassen sich signifikante Aussagen über den Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und dem Auftreten der Diagnosen Hypertonie, Eiweißausscheidung, Ödeme, Hypotonie und Gestose/Eklampsie treffen.

Bei der Analyse von Raucherinnen und Nichtraucherinnen mit den Diagnosen 46 (Hypertonie), 47 (Eiweißausscheidung), 48 (Ödeme), 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung), 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) sind die Häufigkeitsunterschiede mit  $p=0,001$  hoch signifikant. Das bedeutet, dass die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung nicht zufällig, sondern verallgemeinerbar sind. Raucherinnen haben also ein geringeres Risiko für hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft. Die Odds Ratio von oft weit unter 1 bestätigt diese Aussage. Wer raucht, hat ein geringeres Risiko an den hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft zu leiden. Bei der Diagnose 49 (Hypotonie) zeigt sich, wie zu erwarten, ein umgekehrter Effekt. Bei Raucherinnen tritt die Diagnose etwas häufiger auf. Das Ergebnis ist mit  $p=0,148$  aber nicht signifikant. Somit lässt sich hier keine wirkliche Regelmäßigkeit ableiten. Die Odds Ratio von 1,275 bestätigt den Eindruck, dass die Erkrankungschance für eine Hypotonie unter Zigarettenkonsum etwas größer ist. Insgesamt wird hier also das erwartete, gegenläufige Ergebnis bestätigt. Raucherinnen haben eine Tendenz zur Hypotonie. Dies passt zur Hypothese dieser Arbeit, dass Raucherinnen weniger an hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft leiden.

Auch wenn man die Raucherinnen in verschiedene Gruppen aufteilt, zeigt sich der vermutete Effekt. Bei Raucherinnen treten die Diagnosen seltener auf. Bei den Diagnosen 46 (Hypertonie), 48 (Ödeme), 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung) und Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) ist dieser Effekt sogar dosisabhängig. Mit zunehmendem Zigarettenkonsum treten die genannten Diagnosen seltener auf. Die Ergebnisse weisen bei den Diagnosen 46- 48 und 66a-c eine Signifikanz auf.

Eine Ausnahme stellt auch hier wieder Diagnose 49 (Hypotonie) dar. Hier ist die Diagnose bei Raucherinnen etwas häufiger. Jedoch ist dies auch wieder nicht signifikant.

Eine zweite Ausnahme stellt die 'Raucher Gruppe 3' dar. Die relative Häufigkeitsverteilung dieser Gruppe passt nicht in das vermutete Schema. Meist weist diese Gruppe prozentual mehr Erkrankungsfälle auf, als die 'Raucher Gruppen 1 und 2'. Aussagekräftig scheint dies aber auf-

grund der geringen Fallzahl der Patientinnen in 'Raucher Gruppe 3' nicht zu sein. Das Ergebnis erscheint nicht repräsentativ, da von den 100 Raucherinnen in Gruppe 3 durchschnittlich nur eine Patientin eine der Diagnosen aufweist. Andererseits könnte ein sehr hoher Zigarettenkonsum vermehrt gesundheitliche Komplikationen verursachen und so zu einer erhöhten Erkrankungsrate an den Diagnosen beitragen.

Die oben genannte Grundaussage, dass Raucherinnen seltener an hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft leiden, wird auch durch Hinzuziehen der Parameter BMI, Alter und Gravidität nicht wesentlich verändert.

Generell treten die Diagnosen der hypertensiven Erkrankungen bei Raucherinnen seltener auf. Außerdem lässt sich beobachten, dass mit zunehmendem BMI die Diagnosen 46 (Hypertonie), 47 (Eiweißausscheidung), 48 (Ödeme), 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung), 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) und 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung) häufiger auftreten. Signifikant oder nahe an der Signifikanzgrenze sind diese Häufigkeitsverteilungen aber nur bei der Normalgewichts- und Übergewichtsgruppe. Adipositas stellt ein großes Risiko für hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft dar. Nach Aufteilung in die verschiedenen Rauchergruppen lässt sich grob betrachtet ebenfalls diese Regelmäßigkeit ausmachen. Jedoch gibt es hier einige Unregelmäßigkeiten und Abweichungen vom bekannten Bild.

Auch nach Hinzuziehen des Alters lässt sich beobachten, dass bei Raucherinnen Hypertonie und deren Begleiterkrankungen seltener auftreten. Dies ist jedoch nur in der Gruppe der 18- bis 35-jährigen Patientinnen signifikant. Scheinbar stellt zu niedriges oder zu hohes Alter einen additiven Risikofaktor dar, der einen komplexen Einfluss auf die relativen Häufigkeitsunterschiede darstellt. Nach Aufteilung in die Rauchergruppen verkompliziert sich das Bild. Zusammenfassend kann man jedoch auch hier feststellen, dass bei Raucherinnen die Diagnosen seltener auftreten. Auch hier ist das Ergebnis nur bei den 18- bis 35-Jährigen signifikant.

In Abhängigkeit von der Gravidität sieht man ebenfalls das bekannte Bild. Bei Raucherinnen treten die Diagnosen hypertensiver Erkrankungen seltener auf. Generell lässt sich auch beobachten, dass bei Primigravidae die Diagnosen hypertensiver Erkrankungen häufiger vorkommen. Signifikant sind die Häufigkeitsverteilungen jedoch nur bei den Plurigravidae. Nach Unterteilung des Zigarettenkonsums in die Raucher Gruppen ist es schwierig, eine Gesetzmäßigkeit in Abhängigkeit vom Zigarettenkonsum auszumachen. Zusammenfassend treten die Diagnosen aber auch hier bei den Frauen in der ersten Schwangerschaft häufiger auf.

Eine Ausnahme stellt in allen untersuchten Fällen und Kombinationen die Diagnose 49 (Hypotonie) dar. Hier ist jeweils der entgegengesetzte Effekt wie bei den anderen Diagnosen zu beob-

achten. Im Unterschied zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen tritt bei Raucherinnen die Diagnose 49 (Hypotonie) etwas häufiger auf. Auch nach Aufteilung in die Rauchergruppen bleibt dieser Effekt tendenziell erhalten.

Nach Hinzuziehen des BMI lässt sich dieser Effekt ebenfalls beobachten. Nur bei der Adipositas-Gruppe ( $\text{BMI} \geq 30$ ) findet man bei Nichtraucherinnen eine höhere relative Anzahl der Diagnose Hypotonie. Bei den verschiedenen Rauchergruppen jedoch gibt es eine Reihe von Abweichungen. Hier findet man bei der 'Raucher Gruppe 1' den niedrigsten Prozentsatz der Diagnose Hypotonie, während bei Nichtraucherinnen und der 'Raucher Gruppe 2' der Prozentsatz höher ist. Die 'Raucher Gruppe 3' kann aufgrund der geringen Repräsentativität nicht in die Analyse mit einbezogen werden. Generell ist die Diagnose Hypotonie bei Untergewichtigen häufig und bei Adipösen selten.

Beim Einfluss durch das Alter findet sich ein entgegengesetzter Effekt. Bei den Raucherinnen ist die Diagnose Hypotonie bei den unter 18-Jährigen und den 18- bis 35-Jährigen häufiger, während sie bei den über 35-Jährigen bei den Nichtraucherinnen am häufigsten ist. Auch beim Analysieren nach den verschiedenen Rauchergruppen findet sich dieser Effekt.

Bei den primigraviden Frauen tritt mit dem Zigarettenkonsum die Diagnose 49 häufiger auf. Generell unterscheiden sich die relativen Häufigkeiten aber nur wenig.

In allen Fällen, die auf Diagnose 49 (Hypotonie) geprüft wurden, waren die Häufigkeitsunterschiede jedoch nie signifikant. Es lässt sich lediglich eine leichte Tendenz aufzeigen. Somit sollte man vorsichtig mit Verallgemeinerungen sein. Die Odds Ratio liegt meist über 1 und bestätigt damit die Beobachtung, dass bei Exponierten (Raucherinnen) die Diagnose scheinbar etwas häufiger auftritt. Dieses Erkenntnis ist neu und wurde bislang so in der Literatur noch nicht beschrieben.

Auch nach Ausschluss der Frühgeburtslichkeit als Diagnose 63b (Frühgeburt als Geburtsrisiko) verändern sich die Ergebnisse nicht wesentlich. Im Vergleich zur Gesamtbetrachtung findet man hier dann etwas geringere relative Werte bei den einzelnen Diagnosen 46 bis 48 und 66a bis 66c. Die Gesamtaussage wird aber nicht verändert und das Ergebnis bleibt weiterhin signifikant. Dieser Fakt betont einmal mehr, dass die Ergebnisse wirklich verallgemeinert werden können. Auffällig ist jedoch, dass bei der Kombination aus Frühgeburtslichkeit und den verschiedenen Diagnosen 46 bis 48 und 66a bis 66c weitaus höhere relative Werte auftreten als in der Gesamtbetrachtung. Beispielsweise wurde bei 2,6% der Nichtraucherinnen ohne Frühgeburt die Diagnose 46 (Hypertonie) gestellt. Zum Vergleich sind es bei den Nichtraucherinnen mit Frühgeburt 6,8%. Bei vitaler Gefährdung von Mutter und Kind sollte eine Entbindung angestrebt werden.<sup>18</sup> Die Entbindung stellt die einzige Möglichkeit dar, den Schwangerschaftshochdruck und

damit vergesellschaftete Symptome kausal zu therapieren. Somit könnte dadurch die gehäufte Assoziation der verschiedenen Diagnosen 46 bis 48, sowie 66a bis 66c und der Frühgeburtlichkeit erklärt werden. Bei Raucherinnen geht eine Präeklampsie häufiger mit Frühgeburtlichkeit einher.<sup>44</sup>Die Häufigkeiten bei Diagnose 49 wird durch Ausschluss der Frühgeburtlichkeit nicht verändert. Hier findet man nur geringe Fallzahlen in der Kombination aus Frühgeburt als Geburtsrisiko und Diagnose 49.

Die oben aufgelisteten Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft bei Raucherinnen seltener auftreten. Zusätzlich weisen Raucherinnen eine höhere Rate an Hypotonien in der Schwangerschaft auf.

## **6.2. Vergleich der Ergebnisse mit verschiedenen anderen Studien**

Auch in der aktuellen Literatur findet man die oben genannten Ergebnisse. Es überwiegen Publikationen, die den umgekehrten Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum während der Schwangerschaft und dem Auftreten von Präeklampsie beschreiben.<sup>21,22,26,45</sup> Es wird übereinstimmend eine Risikoreduktion für Präeklampsie bei Raucherinnen von circa 30% beschrieben.<sup>9,46,47,48,49</sup> Bei der hier vorliegenden Arbeit findet man folgende Ergebnisse, wenn man die Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen bei Nichtraucherinnen und Raucherinnen vergleicht: Die Risikoreduktion schwankt von 28,57% bei Diagnose 46 (Hypertonie), 55,6% bei Diagnose 47 (Eiweißausscheidung), 29,63% bei Diagnose 48 (Ödeme), 41,7% bei Diagnose 66a (Gestose/Eklampsie als Indikation zur Geburtseinleitung), 22,3% bei Diagnose 66b (Gestose/Eklampsie als Geburtsrisiko) und 16,7% bei Diagnose 66c (Gestose/Eklampsie als Indikation zur operativen Entbindung). Im arithmetischen Mittel sind dies dann 32,42%. Im Großen und Ganzen bestätigt sich also auch hier der Wert aus der Literatur. Zwischen den einzelnen Diagnosen gibt es aber erhebliche Abweichungen. In der Literatur findet man allerdings höhere relative Werte für die Häufigkeit der Diagnosen. Beispielsweise findet man die Präeklampsie bei 5,7% der Raucherinnen und 8,2% der Nichtraucherinnen,<sup>21,50</sup> während die Werte bei den oben genannten Ergebnissen meist bei 1-3% liegen. Eine Hypotonie ist bei Nichtraucherinnen um 20% geringer als bei Raucherinnen.

Aussagen zum Thema Hypotonie bei schwangeren Raucherinnen und schwangeren Nichtraucherinnen im Vergleich wurden in der aktuellen Literatur bisher kaum gemacht. Es konnte nur ein Artikel gefunden werden, der eine Analyse des Rauchverhaltens im Zusammenhang mit dem Symptom Hypotonie aufweist. In der Studie wurde lediglich darauf hingewiesen, dass es prozentual weniger rauchende Frauen mit Hypotonie als rauchende Frauen mit normalem Blut-

druck gab.<sup>23</sup> Zusätzlich gibt es Berichte, dass Raucherinnen in der Schwangerschaft eher eine steile Zunahme des systolischen Blutdruckes aufweisen und auch der diastolische Blutdruck nach einem kurzen Abfall mit zunehmender Schwangerschaftswoche ansteigt.<sup>51</sup> Man führt dies auf eine beeinträchtigte kardiovaskuläre Anpassungsfähigkeit bei der rauchenden Mutter zurück.<sup>51</sup> Dies widerspricht also den Beobachtungen dieser Analyse.

Auch die bei der in dieser Arbeit durchgeführten Analyse beobachtete dosisabhängige Wirkung des Zigarettenkonsums wird in der Literatur mehrmals beschrieben.<sup>13,46,48,49,52</sup>

In der Literatur, sowie in den aktuell gültigen AWMF-Leitlinien<sup>34</sup> wird häufig noch zwischen Gestationshypertonie, Präeklampsie, schwerer Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, chronischer Hypertonie und Pfortpräeklampsie unterschieden. Eine Gestationshypertonie liegt bei Blutdruckwerten über 140/90 mmHg nach der 20. Schwangerschaftswoche vor. Eine schwere Präeklampsie umfasst als zusätzliche Symptome hypertensive Krisen, akutes Nierenversagen, pulmonale Ödeme, Zyanose, beeinträchtigte Leberfunktion, hämatologische Störungen und neurologische oder visuelle Ausfallsymptome. Die Eklampsie ist durch zusätzliche Krampfanfälle definiert. Das HELLP-Syndrom besteht aus einer Trias aus Hämolyse, pathologisch erhöhte Leberenzyme und erniedrigter Thrombozytenzahl. Eine chronische Hypertonie liegt vor bei einer Hypertonie von 140/90 mmHg oder mehr, die in der ersten Schwangerschaftshälfte diagnostiziert wird und nach der Geburt für mehr als 12 Wochen persistiert. Eine Pfortpräeklampsie liegt vor, wenn auf eine chronische Hypertonie ein Merkmal einer Präeklampsie folgt.<sup>34</sup>

Auch die Menge des Zigarettenkonsums vor der Schwangerschaft, sowie das Aufhören nach Bekanntwerden der Schwangerschaft werden diskutiert. Meist ist auch hier nach Aufhören des Rauchens eine Risikoreduktion hypertensiver Erkrankungen zu beobachten, die jedoch häufig nicht signifikant ist und einen geringeren Wert annimmt.<sup>13,49</sup> Auch Beobachtungen bis hin zu gar keinem verbleibenden Effekt werden beschrieben.<sup>53</sup>

Auffällig ist, dass scheinbar mit zunehmendem Gestationsalter der protektive Effekt durch das Rauchen weniger wird. Erklärt wird dies dadurch, dass Rauchen Schäden an der Plazenta verursacht, die häufig zu schweren Komplikationen führen und dadurch vorzeitige Geburten, beziehungsweise Frühgeburten induzieren, noch bevor sich klinische Symptome einer Präeklampsie manifestieren können.<sup>48</sup>

In der Literatur wird beschrieben, dass zwar hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft bevorzugt Nulliparae betreffen, Rauchen aber bei Nulliparae und Multiparae das Auftreten der Erkrankungen in ungefähr gleicher Weise reduziert.<sup>8</sup> Mit den Daten Mecklenburg-Vorpommerns, die in dieser Studie verwendet wurden, konnte nachgewiesen werden, dass hypertensive Erkrankungen vorwiegend Primigravidae betreffen.

Eine Altersabhängigkeit wird in den meisten Zeitschriftenartikeln nicht erwähnt. Eventuell treten die Diagnosen hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft bei jungen und älteren Frauen häufiger auf als bei Frauen mittleren Alters.<sup>13</sup> In Mecklenburg-Vorpommern konnte beobachtet werden, dass ältere Frauen häufiger an hypertensiven Erkrankungen leiden als junge Frauen oder Frauen mittleren Alters.

Ein erhöhter BMI wird in der Literatur regelmäßig mit Präeklampsie in Verbindung gebracht.<sup>13,54</sup> Dies wurde anhand der Daten von Mecklenburg-Vorpommern, die in diese Studie einbezogen wurden, ebenfalls bestätigt.

Diese Studie beschreibt einen häufigen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft. Die Kombination aus Frühgeburtlichkeit und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ist relativ gesehen häufiger als hypertensive Schwangerschaftserkrankungen unter Ausschluss der Frühgeburtlichkeit. In der Literatur wird dieser Zusammenhang ebenfalls beschrieben.<sup>44</sup>

Folgende Faktoren sind mit einem selteneren Auftreten hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft vergesellschaftet: Multiparität, höherer Zigarettenkonsum, niedriger BMI und vorhergehende Schwangerschaften mit normalem Blutdruck.<sup>55</sup> Ein höheres Risiko dagegen haben Frauen mit niedriger Bildung, höherem BMI, Präeklampsie in der Anamnese, Nulliparität, Erstvaterschaft, Infektionen in der Schwangerschaft, chronischem Bluthochdruck, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Insulinresistenz, Dyslipidämien, Thrombophilie, Androgenüberschuss, und Blutgruppe AB.<sup>19,55</sup>

Raucher zeichnen sich häufig durch höheres Alter, höheren BMI, vorhergehende Schwangerschaft, geringeres Einkommen, geringeren Bildungsstand, untere soziale Schicht, wohnen in ländlicher Gegend, alleinerziehende Mutterschaft, und Arbeitslosigkeit aus.<sup>21,29,33</sup> In Deutschland liegt die Raucherrate derzeit bei etwa 13%.<sup>56</sup>

### **6.3. Wissenschaftliche Erklärungen für das verminderte Auftreten hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft**

Erklärbar ist das verminderte Auftreten hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft bei Raucherinnen durch eine Reihe von Hypothesen, die derzeit in der Wissenschaft diskutiert werden. Es sollte daher von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden. Scheinbar handelt es sich um ein komplexes Zusammenwirken verschiedener Faktoren. Die verschiedenen Faktoren werden durch Zigarettenkonsum auf unterschiedlichste Weise beeinflusst. Die verschiedenen Faktoren werden jedoch in ihrer Priorität unterschiedlich gewichtet und bewertet.

Im Folgenden sind die wichtigsten Hypothesen für das verminderte Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen bei Raucherinnen aufgeführt. Hierbei wurde Wert auf den Zusammenhang zwischen den hypertensiven Erkrankungen und Zigarettenkonsum gelegt. Weitere Hypothesen, die bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen eine Rolle spielen könnten, wurden vernachlässigt oder nur am Rande erwähnt.

### **6.3.1. Zigaretten und der Inhaltsstoff Nikotin**

Das Rauchen hat eine Reihe an Auswirkungen, die sowohl das mütterliche Gefäßsystem, als auch die Plazenta betreffen.

Durch das Rauchen resultiert eine verminderte Funktion der Plazenta. Nikotin kontrolliert über nikotinerge Acetylcholinrezeptoren die Nährstoffaufnahme, den plazentaren Blutfluss und die Entwicklung der Plazenta.<sup>57</sup> Es folgt eine verminderte Aminosäureaufnahme.<sup>58</sup> Zigarettenrauchen führt über die direkte Bereitstellung von Oxidationsprodukten mit darauffolgender Thrombozyten- und Neutrophilenaktivierung zu Gewebeschäden.<sup>59</sup> Auch die hormonelle Wirkung auf die Plazenta ist verändert: Die Sensitivität der Nabelschnur- und Chorionarterien bezüglich vasokonstriktiver Stoffe wie Serotonin und Katecholaminen ist herabgesetzt.<sup>55</sup> Es folgt eine veränderte Bildung von plazentaren Faktoren wie z. B. sFlt-1 und einer verminderten Bildung von Prostazyklin. Die zirkulierenden Spiegel von Lipid-Peroxidations-Produkten sind erhöht.<sup>60</sup> Auch der Muskeltonus der peripheren Gefäße ist verändert. Es folgt eine abnormale Plättchen- Gefäß-Wand-Interaktion. Zudem wird die Struktur der Gefäßintima durch Nikotin und Kohlenmonoxid verändert.<sup>25</sup> Daraus resultiert eine Vasokonstriktion, ein reduzierter uteriner Blutfluss, ein erhöhter utero-plazentarer Widerstand, eine chronische Entzündungsreaktion, sowie erhöhte Werte von zirkulierenden von-Willebrand-Faktoren und Katecholaminen.<sup>25,61</sup> Die Folge davon sind plazentare Infarkte, Nekrosen und endotheliale Schäden.

Aber das Rauchen scheint auch positive, "schützende" Auswirkungen zu haben. Durch das mütterliche Rauchen werden chronische endotheliale Erscheinungen induziert, welche die endotheliale Empfindlichkeit für Aktivierungssignale herunter regulieren. Das Endothel wird desensitiviert und reagiert weniger anfällig auf akute Störungen.<sup>25,62</sup> Spezifisch für die Schwangerschaft ist, dass Nikotin bei schwangeren Frauen angeblich weniger schnell verstoffwechselt wird.<sup>63</sup> Hierzu finden sich aber auch widersprüchliche Aussagen.<sup>64</sup>



Ein wesentlicher Bestandteil von Zigaretten ist Nikotin. Nikotin stimuliert die DNA-Synthese und führt so zur Proliferation endothelialer Zellen. Nikotin besetzt anti-inflammatorische, anti-apoptotische, vasodilatorische und pro-angiogenetische Rezeptoren.<sup>65</sup> Diese Faktoren könnten zu einer verbesserten Plazentadurchblutung beitragen.

### **6.3.2. Anti-angiogenetische Faktoren**

Eine große Rolle scheinen die anti-angiogenetischen Faktoren zu spielen. Die zur Zeit als wichtig erachtete Hypothese begründet sich auf dem Faktor sFlt-1. In der Schwangerschaft spielen PIGF und VEGF, sowie Endoglin und sFlt-1 eine große Rolle.<sup>66</sup> Die Faktoren PIGF und VEGF sind pro-angiogenetische Proteine. VEGF fördert die Angiogenese, kontrolliert den Blutdruck und die Gefäßpermeabilität und ist notwendig für die Erhaltung der glomerulären Filtrationsrate<sup>67,68</sup>. Es fördert Zellmigration, -Überleben und -Proliferation.<sup>69</sup> Endoglin ist ein Korezeptor für TGF- $\beta$ 1 und - $\beta$ 3, und hemmt somit ihre Signal-vermittelnde Wirkung.<sup>70</sup> Dieses wird durch Hypoxie induziert.<sup>16</sup> Lösliches Endoglin (sEng) vermindert eine Vasodilatation, indem es mit der eNOS, NO, TGF- $\beta$ 1 und - $\beta$ 3 interferiert.<sup>70,71</sup> Ebenso wirkt es anti-angiogenetisch.<sup>72</sup> Außerdem ist das sEng mitunter an der Regulation von Trophoblasten-Differenzierung und das Eindringen in den Uterus beteiligt, sodass eine veränderte Endoglinverteilung zum fehlerhaften Eindringen des Trophoblasten führen könnte.<sup>73</sup> Das sFlt-1 bindet angiogenetische Faktoren und placentare Wachstumsfaktoren wie VEGF und PIGF, verhindert ihre Interaktion mit endothelialen Rezeptoren und verhindert somit ihre eigentliche Wirkung.<sup>16,70,74</sup> Außerdem wirkt sFlt-1 vasokonstriktorisch, vermindert die Bildung neuer Blutgefäße und vermittelt die endotheliale Dysfunktion.<sup>75,76</sup> Man vermutet, dass sFlt-1 Endothelzellen für proinflammatorische Signale wie TNF- $\alpha$  empfänglicher macht.<sup>77</sup>

Bei Frauen mit einer Präeklampsie sind PIGF, VEGF und PAPP-A reduziert,<sup>78,79,80,81</sup> während VEGF, sFlt-1 und sEng vermehrt gebildet werden.<sup>61</sup> Das sFlt-1 bindet PIGF und VEGF, sodass sie ihre Gewebe-schützende Aufgabe nicht ausüben können.<sup>67</sup> Durch den Verlauf von sFlt-1 und dessen Grad der Erhöhung lässt sich der Schweregrad der Krankheit voraussagen.<sup>74</sup> Zirkulierende Spiegel von sEng und sFlt-1 verursachen beide eine endotheliale Dysfunktion über einen unterschiedlichen Mechanismus, und können so beide zusätzlich zu Präeklampsie beitragen.<sup>70</sup> Möglicherweise führt VEGF über eine Aktivierung des Nrf2 zur vermehrten Produktion von antioxidativen Enzymen wie zum Beispiel die Häm-Oxygenase-1. Eine verminderte VEGF-Verfügbarkeit bei Präeklampsie könnte somit eine schlechtere Abwehr gegen oxidative Substanzen bedingen.<sup>82</sup> Am wahrscheinlichsten handelt es sich um ein kompliziertes Zwischenspiel zwi-

schen sFlt-1 und Wachstumsfaktoren (VEGF, PlGF) unter Einbezug noch anderer Faktoren, die bis heute noch nicht vollständig erforscht und noch unbekannt sind.<sup>83,84</sup>

Bei Raucherinnen dagegen sind häufig sFlt-1 und lösliches Endoglin vermindert,<sup>58,66,85</sup> während PlGF, VEGF und VEGF-Liganden erhöht sind.<sup>61,70,78</sup> Sowohl die Häm-Oxygenase (induziert durch das Rauchen), als auch Kohlenmonoxid (Bestandteil des Zigarettenrauches) haben einen hemmenden Einfluss auf sFlt-1- und sEng-Freisetzung.<sup>86,87</sup> Die Häm-Oxygenase (HO), sowie auch das CO haben vasodilatatorische Eigenschaften und sind wichtig für die mütterliche- und fetoplazentare hämodynamische Funktion in der Schwangerschaft.<sup>87</sup> Bei Frauen mit Präeklampsie dagegen konnten reduzierte HO-1- und CO-Spiegel nachgewiesen werden.<sup>86</sup> Bemerkenswert ist, dass die PlGF-Freisetzung von Trophoblastzellen vermindert ist, während PlGF von den Endothelzellen der Umbilikalvenen vermehrt freigesetzt wird.<sup>57</sup> Auch die mRNA Expression von VEGF wird durch Nicotin und Cotinin modulierend beeinflusst.<sup>57</sup> Auch dem Nikotin selbst wird als Agonist am nACh-Rezeptor eine Wirkung zugeschrieben, die anti-angiogenetische Wirkung von sFlt-1 und sEng antagonisiert.<sup>88</sup> Es kommt also hier zu einer Verschiebung in Richtung eines pro-angiogenetischen Phänotyps im mütterlichen Kreislauf, während anti-angiogenetische Faktoren verringert sind.<sup>89</sup> Dies ist eine mögliche Erklärung, warum Präeklampsie bei Raucherinnen seltener vorkommt.

### 6.3.3. Immunsystem

Eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie scheint das Immunsystem zu spielen.

Hypoxie und oxidativer Stress, wie zum Beispiel bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, bewirken einen erhöhten Zytokin- und Prostaglandinumsatz, sowie einen pro-inflammatorischen Zustand.<sup>90,91,92</sup> Erhöhte TNF- $\alpha$ - und IL-6-Werte führen zu einer Minderung der Acetylcholin-induzierten Gefäßerweiterung, der NO-Synthase-Expression und erhöhen die Bildung von 'Endothelium-Derived-Contracting-Factors'.<sup>49,93</sup> Daraus resultiert ein erhöhter arterieller Perfusionsdruck. Erhöhte Harnsäurewerte wie bei der Präeklampsie führen ebenfalls über eine vermehrte IL-1 $\beta$ -Produktion zu einem proinflammatorischen Zustand.<sup>94</sup>

Nikotin dagegen hemmt die Produktion von IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10 und TNF- $\alpha$  und freier Radikale.<sup>95</sup> Auch NF $\kappa$ B und IL-6 sind unter Nikotineinfluss vermindert.<sup>96</sup> Ebenso wird die zelluläre Abwehr herabgesetzt.<sup>95</sup> Plazentazellen exprimieren den  $\alpha$ -7nACh-Rezeptor, über welchen anti-inflammatorische Effekte von Nikotin auf Makrophagen, Endothel und Mikroglia übertragen werden.<sup>97</sup> Nikotin verhindert über den  $\alpha$ -7nACh-Rezeptor die Hypoxie-induzierte Membranauflö-

sung und DNA-Zerteilung.<sup>65</sup> Selektive Agonisten, wie zum Beispiel Nikotin, verhindern am  $\alpha$ -7nAch-Rezeptor über NF $\kappa$ B eine Immunantwort der Plazenta.<sup>97</sup> Die Endothelaktivierung wird herabgesetzt, die TNF- $\alpha$ -vermittelte Expression von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen wird blockiert.<sup>65</sup> Außerdem wird die Leukozyten-Migration während der Entzündung gehemmt.<sup>97</sup> Der  $\alpha$ -7nAch-Rezeptor könnte daher ein bedeutendes Ziel für mögliche Therapeutika darstellen, um hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft zu behandeln. Auch immunologische Abwehrzellen wie Neutrophile, Monozyten, NK-Zellen, T-Zellen und B-Zellen sind während der Präeklampsie vermehrt aktiviert.<sup>10</sup> Unterstützt wird die wichtige Rolle des Immunsystems durch den Fakt, dass Frauen mit genetischen Polymorphismen, die zu einer gesteigerten pro-inflammatorischen Zytokinproduktion führen, eine höhere Rate an Präeklampsien aufweisen.<sup>98</sup> Häufig sind diese Polymorphismen HLA-assoziiert.<sup>19</sup> Auch bestimmten Kombinationen an Genen für die fetalen MHC- und mütterlichen Natürlichen Killerzell-Rezeptoren wird ein erhöhtes Risiko für eine Schwangerschaftsstörungen zugeschrieben.<sup>99</sup>

Im Zusammenhang mit einer Präeklampsie wird häufig von Autoantikörpern gegen den Angiotensin 1-Rezeptor (AT1-AAAs) berichtet, welche mitunter eine starke Vasokonstriktion verursachen.<sup>100,101,102</sup> Einen Einfluss durch das Zigarettenrauchen konnte hier aber nicht festgestellt werden. Jedoch scheinen diese Autoantikörper ebenfalls einen proinflammatorischen Zustand zu fördern, indem über TNF- $\alpha$  und IL-6 die Endothelin-1(ET-1) Produktion angeregt wird.<sup>103</sup> Auch sFlt-1 und sEng scheinen in diesem Zusammenhang vermehrt zu sein.<sup>75</sup>

#### 6.3.4. Marker der endothelialen Funktion

Auch Marker der endothelialen Funktion spielen eine wichtige Rolle. cFN ist ein Fibronektin, welches bei endothelialen Verletzungen vermehrt gebildet wird.<sup>104</sup> Während der Schwangerschaft nimmt es normalerweise zu. Auffällig ist, dass Raucher insgesamt niedrigere Konzentrationen cFN zu haben scheinen.<sup>104</sup> Dies könnte bedeuten, dass Rauchen mit Änderungen in der mütterlichen endothelialen Funktion assoziiert ist.

ICAM-1 und VCAM-1 sind Adhäsionsmoleküle, die als Marker der endothelialen Integrität fungieren.<sup>104</sup> In der Literatur gibt es sehr widersprüchliche Aussagen bezüglich der Verteilung von ICAM-1 und VCAM-1 bei hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft. Hier wird bei Präeklampsie sowohl ein erhöhtes VCAM-1, als auch ein erhöhtes ICAM-1 beschrieben.<sup>105,106</sup> Es gibt auch Ergebnisse, die keinen Unterschied in der Konstellation dokumentieren.<sup>107</sup>

Bei Rauchern findet man häufig die umgekehrte Konstellation, also erniedrigtes cFN und ICAM-1 und erhöhtes VCAM-1. Die genaue Konstellation bleibt also zunächst unklar. Man ver-

mutet, dass Rauchen das endotheliale Aktivierungsniveau in der Schwangerschaft herabsetzt, sodass ein stärkerer Störeinfluss notwendig ist, um zu solch einer hohen endothelialen Aktivierung zu führen.<sup>104</sup>

### 6.3.5. Antioxidative Enzyme

Die antioxidative Enzym-Expression in der Plazenta spielt ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie. Hier sind freie Radikale und Lipidperoxide erhöht und führen somit zu oxidativem Stress in der Plazenta.<sup>6,60,108</sup> Oxidativer Stress resultiert zum einen aus einer direkten Störung der endothelialen Funktion, auf der anderen Seite aus einer Verminderung der Verfügbarkeit vasoaktiver Mediatoren.<sup>16</sup>

Die Plazenta besitzt antioxidative Systeme, wie die Superoxid-Dismutase, die Katalase, die Gluthation-Peroxidase und die Häm-Oxygenase-Enzyme 1 und 2.<sup>46</sup> Chronischer oxidativer Stress, so wie er bei regelmäßigem Zigarettenkonsum erlebt wird, könnte zu einer Hochregulierung der antioxidativen Enzyme führen.<sup>46</sup> Weiterhin wäre eine Dekompensation dieses Systems möglich, die wiederum zu erheblichem endothelialen Schaden führen könnte.

Studien haben bewiesen, dass die Expression der Häm-Oxygenase-1 und -2 in der Plazenta bei Rauchern erhöht ist.<sup>47</sup> Die Katalase, Gluthation-Peroxidase und die Superoxid-Dismutase sind dagegen nicht erhöht.<sup>46</sup> Die Häm-Oxygenase katalysiert die Konversion von Häm zu Bilirubin und Kohlenmonoxid.<sup>109</sup> Das Bilirubin hat eine Funktion als Antioxidans, indem es Peroxylradikale einfängt.<sup>46</sup> Der protektive Effekt wird zusätzlich durch die antiapoptotischen und vasodilatatorischen Wege des Kohlenmonoxids vermittelt, sowie durch die antioxidative Wirkung der Häm-Oxygenase.<sup>9</sup> Scheinbar kann eine Induktion der Häm-Oxygenase zu einer Verminderung des Faktors sFlt-1 führen.<sup>110</sup> Möglicherweise hemmt die Häm-Oxygenase-1 die Freisetzung von sFlt-1 und sEng.<sup>111</sup>

Gerade im Zusammenhang mit dem chronischen oxidativen Stress wird eine vermutliche Wirkung von Antioxidantien wie Vitamin C und E diskutiert. Bislang fehlen aber Hinweise auf eine signifikante Wirkung.<sup>16,108,112,113</sup> Bei Frauen mit Präeklampsie scheinen die antioxidativen Systeme jedoch deutlich vermindert zu sein und scheinen so die anti-oxidative Antwort einzuschränken.<sup>16,114</sup> Andererseits wird auch von einer vermehrten Expression der Häm-Oxygenase-1 bei präeklampsischen Plazentas berichtet.<sup>91</sup>

### 6.3.6. Kohlenmonoxid (CO)

Wichtig im Zusammenhang von Rauchen und Präeklampsie scheint auch das Kohlenmonoxid (CO) zu sein. Es ist bekannt, dass bei Rauchern das CO im Blut in weitaus höheren Konzentrationen vorkommt als bei Nichtrauchern.<sup>46</sup> Bei Frauen mit hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft liegt im Vergleich zu Schwangeren ohne Beschwerden eine niedrigere CO Konzentration vor.<sup>109,115</sup> CO wird eine Reihe an Eigenschaften zugeschrieben. Es verstärkt das Eindringen der Trophoblastzellen in die Uterusschleimhaut und unterstützt die Umgestaltung der Spiralarterien.<sup>47</sup> Die lokale Immunantwort der Dezidua wird gebremst.<sup>47</sup> Der utero-plazentare, intra-plazentare und fetoplazentare Blutfluss wird gesteigert.<sup>47</sup> CO vermindert die durch Hypoxie-induzierte Apoptose vom Synzytiotrophoblasten.<sup>47</sup> Zusätzlich übernimmt das CO zum Teil ähnliche Funktionen wie das Stickstoffmonoxid (NO). Diese wären zum Beispiel die Vasodilatation oder die Hemmung der Thrombozytenaggregation.<sup>7</sup> CO wird außerdem eine zytoprotektive Wirkung zugeschrieben.<sup>9</sup> Des Weiteren sorgt CO für die Regulation des Gefäßtonus der glatten Muskulatur, der Neurotransmission und für die Hochregulation der antioxidativen Systeme der Plazenta.<sup>47,109</sup> Eine niedrigere Aktivität der Häm-Oxygenase und niedrigere CO-Spiegel könnten daher bei Nichtraucherinnen mit Präeklampsie für den verminderten Blutfluss in der Plazenta und den erhöhten Blutdruck verantwortlich sein.<sup>86</sup> Diese Funktionen deuten eine mögliche Rolle des Kohlenmonoxids in der Prävention einer Präeklampsie an.

### 6.3.7. Prostaglandin-System

Eine weitere, wenn auch etwas untergeordnete Rolle, scheint das Prostaglandin-System zu spielen. Dabei sind die beiden Gegenspieler Thromboxan-A<sub>2</sub> und Prostacyclin wichtig. Thromboxan vermittelt eine Plättchenaggregation, Konstriktion der glatten Muskulatur und wirkt mitogen.<sup>116</sup> Die Wirkung wird über einen Membranrezeptor (TP) entfaltet. Bei hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft wird dieser Rezeptor vermehrt exprimiert.<sup>116</sup> Die Thromboxan Produktion ist ebenfalls schon in normalen Schwangerschaften, aber auch besonders bei der Schwangerschaftshypertonie und der schweren Präeklampsie erhöht.<sup>117</sup> Während der Einwirkung von oxidativem Stress, wie es bei Präeklampsie der Fall ist, werden die Phospholipase-A<sub>2</sub>-Aktivität und die Thromboxan-Produktion angeregt.<sup>117</sup> Die Phospholipase-A<sub>2</sub> katalysiert die Hydrolyse von Membran-Phospholipiden und setzt dadurch Arachidonsäure frei, welche wiederum das Substrat der Cyclooxygenase ist, die dann Arachidonsäure zu Thromboxan, Prostaglandinen und Prostacyclin umsetzt.<sup>118</sup> Man vermutet, dass so eine Reihe an Effekten vermittelt werden, wie zum Beispiel die intrauterine Wachstumsbegrenzung, Vasokonstriktion oder Plazentaverkleine-

rung.<sup>116</sup> Während der Präeklampsie werden verminderte Prostacyclin  $I_2$  und veränderte Thromboxan-Werte beschrieben.<sup>107</sup>

Nikotin dagegen hemmt die Thromboxan-Synthase und verhindert somit die Thromboxan- $A_2$  Produktion.<sup>119,120</sup> Hierzu gibt es leider auch wieder widersprüchliche Angaben. Es wird auch von einer Erhöhung des Thromboxan- $A_2$  berichtet.<sup>116,121</sup> Der Gegenspieler Prostacyclin dagegen ist bei Frauen mit Präeklampsie angeblich nicht erhöht.<sup>118</sup> Hierzu finden sich aber auch widersprüchliche Aussagen.<sup>121,122</sup> Bei Raucherinnen ist die Prostacyclin-Produktion beeinträchtigt.<sup>25,45,121</sup> Ein Gleichgewicht in Produktion und Metabolismus von Prostacyclin und Thromboxan- $A_2$  ist also essentiell für eine normale Anpassung des mütterlichen Gefäßsystems an die Schwangerschaft. Eine Verschiebung des Gleichgewichts kann zu Störungen in der Schwangerschaft, wie zum Beispiel den hypertensiven Erkrankungen führen.<sup>16,90</sup>

### 6.3.8. Stickstoffmonoxid (NO)

Auch Stickstoffmonoxid (NO) wirkt in das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren mit ein. Allerdings findet man hier etwas widersprüchliche Angaben. NO reduziert den Gefäßtonus, den peripheren Gefäßwiderstand, den systemischen Blutdruck, die Plättchenaggregation, die Leukozytenadhäsion und steigert den Blutfluss.<sup>123</sup> NO ist normalerweise während der Schwangerschaft erhöht,<sup>16</sup> um die hämodynamische Anpassung zu gewährleisten und eine Vasodilatation zu vermitteln.<sup>124,125</sup> Es ist bekannt das Frauen mit Präeklampsie einen Mangel an NO haben, entweder durch verminderte NO-Synthese,<sup>22,71</sup> durch verminderte Empfindlichkeit auf NO oder einen zu schnellen NO-Abbau.<sup>125</sup> Auch genetische Polymorphismen der iNOS spielen hier eine Rolle.<sup>126</sup> Ein negativer Zusammenhang zwischen angiogenetischen Faktoren und NO wird beschrieben.<sup>71</sup> Es wird vermutet, dass erhöhte Serumspiegel von sFlt-1 und sEng zu einer Synthesereduktion von NO führen.<sup>125</sup> VEGF dagegen aktiviert die eNOS um eine NO-vermittelte angiogene Funktion zu vermitteln.<sup>127</sup> Vermindertes NO führt zu einem erhöhten Gefäßwiderstand und verminderter Acetylcholin induzierter Relaxation.<sup>16</sup> Nikotin dagegen fördert über Nikotinrezeptoren eine plazentare Acetylcholin-Freisetzung, welche dann wiederum die Freisetzung von EDRF und NO provoziert.<sup>49</sup> Auf der anderen Seite vermindert Rauchen die Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)-Aktivität im Gewebe, sowie die NOS-Aktivität der Plazenta.<sup>25,128</sup> Einerseits wird berichtet, dass Rauchen die endotheliale NO-Synthese vermindert, nicht aber den Einfluss von NO auf die Gefäße beeinträchtigt.<sup>123</sup> Andererseits wird von einer verminderten Endothel-abhängigen, NO-vermittelten Relaxation der kleinen uterinen Arterien berichtet.<sup>129</sup> Verminderte NO-Spiegel könnten zudem zu Homocystein-, Vitamin B12- und Folsäure-abhängigen Interaktionen führen.<sup>128</sup> Bei Rauchern findet sich vermehrtes Homocystein, vermin-

derte Folsäure und ein gleichbleibender Vitamin B12-Spiegel.<sup>128</sup> Diese wiederum sind mit diversen Schwangerschaftskomplikationen und schlechten Schwangerschaftsergebnissen korreliert.<sup>130</sup> Andererseits aber enthält Zigarettenrauch selbst NO und führt so zu einer vorübergehenden Gefäßerweiterung.<sup>128</sup> Das genaue Zusammenspiel zwischen Rauchen, hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und NO erscheint noch unklar. Rauchen in der Schwangerschaft modifiziert jedenfalls wahrscheinlich die NO-Bereitstellung.

Viele weitere Faktoren scheinen eine Rolle im Zusammenwirken von Präeklampsie und Zigarettenkonsum zu spielen. Es konnten jedoch nur wenige und oft auch nur etwas ältere Quellen dazu gefunden werden, sodass diese Faktoren scheinbar eher eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen.

### **6.3.9. Hämopexin und Adenosintriphosphat (ATP)**

Hämopexin (Hx) scheint zusätzlich eine tragende Rolle zu spielen. Ihm werden eine Reihe von Eigenschaften zugeschrieben. Zum einen fungiert das Hämopexin als Radikalfänger, andererseits wird ihm eine Protease-Aktivität zugeschrieben, zum Beispiel um ATP zu spalten.<sup>131</sup> Die verminderte Aktivität des Hämopexins bei Präeklampsie in peripheren Blutgefäßen könnte durch erhöhte Titer extrazellulären ATPs entstehen.<sup>131</sup> Das extrazelluläre ATP ist ein Ergebnis der endothelialen Ischämie, erhöhter plazentarer ATP-Produktion oder einer verminderten Ecto-Apyrase-Funktion mit defekter Hydrolyse des ATPs.<sup>131</sup> Hämopexin blockiert AT-1 Rezeptoren. Das Fehlen oder die verminderten Plasma Hämopexin-Werte bei Frauen mit Präeklampsie könnten in einer vermehrten Ansprechbarkeit auf Angiotensin II resultieren und somit zu einem kontrahierten Gefäßbett führen.<sup>131</sup>

Eine interessante Rolle wird in diesem Zusammenhang noch dem Adenosintriphosphat (ATP) zugeschrieben. Bekanntermaßen fungiert ATP als Energielieferant für die einzelnen Zellen. Frauen mit Präeklampsie haben höhere Plasmakonzentrationen von ATP.<sup>132</sup> Raucher dagegen exprimieren eine hohe Anzahl der alkalischen Phosphatase (AP). Dem extrazellulären ATP wird zugeschrieben, dass es Plasma-Hämopexin (Hx) vermindert.<sup>132</sup> Frauen mit Präeklampsie weisen eine verminderte Hämopexin-Aktivität auf.<sup>132</sup> Bei Raucherinnen kommt es also durch eine vermehrte Aktivität der alkalischen Phosphatase zur gesteigerten Hydrolyse von ATP und somit zu einer erhöhten Hämopexin-Aktivität.<sup>131,132</sup>

### 6.3.10. Hämoglobin-Wert und Plasmavolumen

Eine weitere Theorie beschäftigt sich mit dem Hämoglobin-Wert in der Schwangerschaft. Diese basiert auf Beobachtungen, dass der Hämoglobin-Wert im ersten Trimenon bei Raucherinnen ansteigt, während er dann im zweiten Trimenon überraschend bei Raucherinnen niedriger ist, als bei Nichtraucherinnen.<sup>120</sup> Ein höherer Hämoglobin-Wert scheint zudem mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie assoziiert zu sein.<sup>133</sup> Besonders der Kombination aus erhöhtem HbF-Anteil und erhöhtem  $\alpha$ 1-Mikroglobulin wird ein hoher Aussagewert zugerechnet.<sup>134</sup> Rauchen scheint jedoch zu einer Blutverdünnung und daher einem niedrigeren Hämoglobin-Wert zu führen und so der Pathogenese der Präeklampsie entgegen zu wirken. Der Wirkungsmechanismus dieses Effekts ist bis jetzt jedoch nicht so leicht erklärbar.<sup>120</sup> Andere Quellen berichten von einem erhöhten Hämoglobin im Zuge des Rauchens.<sup>135</sup>

In engem Zusammenhang mit dem Hämoglobin-Wert scheint die Entwicklung des Plasmavolumens zu stehen. Logischerweise führt ein erhöhtes Plasmavolumen zu einer Hämoglobin-Verdünnung, während ein hoher Hämoglobin-Wert für ein geringeres Plasmavolumen spricht.

Frauen mit einer Präeklampsie weisen eine geringere Ausdehnung des Plasmavolumens auf als Frauen in normaler Schwangerschaft.<sup>136</sup> Das verminderte Plasmavolumen wiederum bedingt einen erhöhten Sympathikotonus, eine Aktivierung pro-inflammatorischer Zytokine und eine gesteigerte Plättchenaktivierung.<sup>137</sup> Für die Volumenausdehnung wird eine renale und systemische Vasodilatation verantwortlich gemacht, welche wiederum das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert und so in einer Natrium- und Wasserretention endet.<sup>136</sup> Auch dem Östrogen wird hier eine mitwirkende Rolle zugeschrieben, indem es die Lebersynthese von Angiotensinogen stimuliert. Scheinbar zirkuliert im Plasma von Frauen mit Präeklampsie weniger Aldosteron, während das Progesteron höher ist.<sup>136</sup> Hämoglobin-Wert und Plasmavolumen spielen aber eher nur eine untergeordnete Rolle in der Pathogenese hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen.

### 6.3.11. Blutfluss

Sowohl hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft als auch der Zigarettenkonsum haben einen Einfluss auf den Blutfluss und das Widerstandsverhalten der Gefäße. Für das Kind spielt besonders der Blutfluss in der A. uterina als auch in den Umbilikalgefäßen eine wichtige Rolle. Scheinbar führt Rauchen zu einem chronisch erhöhten Widerstand und somit zu einer verminderter Blutflussgeschwindigkeit der uterinen-, umbilikalen- und fetalen Hirngefäße.<sup>138</sup> Besonders bei den uterinen Gefäßen wird dieser Effekt beschrieben.<sup>139</sup> Es konnte festgestellt



werden, dass Raucherinnen insgesamt häufiger einen höheren umbilikalen Resistance Index (RI) aufweisen als Nichtraucherinnen. Auch der uterine RI tendiert zu höheren Werten.<sup>140</sup> Man erklärt sich dies durch eine abnormale Entwicklung der Gefäßversorgung plazentarer Villi, sowie verengte Kapillaren des Gefäßbaumes.<sup>140</sup> Somit hat das Rauchen einen Einfluss auf den uteroplazentaren und fetoplazentaren Kreislauf.

Auch bei Frauen mit einer Präeklampsie konnte ein pathologisches Dopplerbild der uterinen Arterien mit einem erhöhten Pulsatilitätsindex gefunden werden.<sup>141</sup> Der systemische Widerstand ist erhöht und es besteht eine generalisierte Vasokonstriktion, vermutlich durch eine erhöhte Empfindlichkeit auf vasokonstriktische Substanzen.<sup>75</sup>

### 6.3.12. Hormonsystem

Natürlich spielt in der Schwangerschaft auch das Hormonsystem eine Rolle. Während der Präeklampsie sind die Plasmakonzentrationen von Östrogen und Progesteron als Modulatoren der vaskulären Funktion deutlich erhöht. Estradiol verstärkt durch eine Erhöhung der TNF- $\alpha$  induzierten Adhäsionsmoleküle die Leukozyten-Anbindung an TNF- $\alpha$  stimulierte Zellen.<sup>114</sup> Ein erhöhtes Progesteron bei der Präeklampsie hemmt die Produktion des vasodilatierenden Prostacyclins, antagonisiert die Östrogen-vermittelte Endothel-abhängige NO-Produktion und vermindert eine Gefäßerweiterung.<sup>136</sup> Die Abbauprodukte modulieren eine Reihe vasoaktiver Moleküle wie NO, Prostacyclin, cAMP, AngiotensinII, Endothelin-1, Katecholamine, und CO.<sup>63</sup> Teilweise hat Rauchen dazu synergistische Wirkungen. Rauchen scheint zusätzlich die Sensitivität von umbilikalen und choriodalen Arterien für vasokonstriktive Substanzen wie 5-HAT und Katecholamine zu desensitivieren.<sup>55</sup> Andererseits könnte Rauchen die Östrogenantwort vermindern und über einen anti-östrogenen Effekt dem ganzen System entgegenwirken.<sup>142</sup> Rauchen fördert die 2-Hydroxylierung von  $\beta$ -Estradiol und führt so zu weniger funktionsfähigem Östrogen.<sup>143</sup> Auch die Steroid-Produktion im adrenalen Kortex wird durch Rauchen verändert. Rauchen reduziert die Aktivität der 11- und 21-Hydroxylase, sodass mehr Androgene gebildet werden.<sup>124</sup>

Erhöhte Serotoninspiegel bei der Präeklampsie führen zur Vasokonstriktion. Auch hier wirkt Nikotin ein, indem es den Serotoninmetabolismus verändert.<sup>124</sup>

Auch das Renin-Angiotensin-System spielt eine Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie. Über den AT1-Rezeptor führt Angiotensin II zu einer starken Vasokonstriktion, Hierfür werden besonders Autoantikörper wie AT1-AA verantwortlich gemacht. Außerdem wird durch den AT1-Rezeptor eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die letztendlich mit erhöhtem sFlt-1 und verminderten VEGF in Verbindung steht.<sup>102</sup>

### 6.3.13. Thiocyanat

Als eine der ersten Hypothesen vor ca. 30 Jahren wurde Thiocyanat ins Spiel gebracht. Es ist im Zigarettenrauch enthalten. Hier wird von einem direkten Effekt gesprochen, da Thiocyanat früher als blutdrucksenkendes Mittel verwendet wurde.<sup>45,144</sup> Scheinbar wurde diese These aber nicht weiter verfolgt und eher verworfen. Bei Neugeborenen von Raucherinnen konnte aber ein höherer Thiocyanat-Spiegel im Serum festgestellt werden.<sup>145</sup>

### 6.3.14. Leberenzyme

Untergeordnet ist die Rolle der Leberenzyme zu verstehen. Während der Schwangerschaft führen die hohen Progesteron-Spiegel und Progesteron-Metaboliten direkt zu einer Verminderung der P-450 Enzyme und des CYP-abhängigen Metabolismus.<sup>143</sup> Rauchen dagegen induziert Leberenzyme,<sup>146</sup> vor allem CYP-450 Systeme, welche endotheliale Toxine metabolisieren könnten. Nikotin und sein Abbauprodukt Cotinin werden über CYP 2A6 metabolisiert.<sup>147</sup> Rauchen in der Schwangerschaft scheint CYP 2A6 zu induzieren und hochzuregulieren. Dies führt zu einem erhöhten Nikotinmetabolismus in der Schwangerschaft.<sup>64</sup> Studien haben aber bislang keinen wirklichen Zusammenhang zwischen Rauchen, hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und dem Metabolismus in der Leber beweisen können.<sup>13</sup>

Zusammenfassend gibt es eine Übereinstimmung aller Studien in der Tatsache, dass bei Raucherinnen hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft seltener vorkommen. Man kann also annehmen, dass der Zigarettenkonsum wirklich mit dem verminderten Auftreten dieser Krankheitsentitäten vergesellschaftet ist.

## 6.4. Diskussion der Ergebnisse

Abschließend sollte man erläutern, dass der „präventive“ Effekt des Rauchens in der Schwangerschaft bezüglich hypertensiver Erkrankungen ein Trugschluss ist. Unter gesundheitlichen Aspekten ist dieser protektive Effekt ziemlich untauglich. Als Auswirkungen auf das Neugeborene gibt es mehrere negative Folgen des Rauchens: Die Neugeborenen haben ein vermindertes Geburtsgewicht, Wachstumsretardierung und eine höheren Rate an Infektionen. Häufig sind Frühgeburten und eine erhöhte perinatale Sterblichkeit des Neugeborenen.<sup>25,26</sup> Die Folgen des

Zigarettenkonsums können sogar noch viel verheerender sein, wenn zusätzlich eine Hypertonie oder einer der vergesellschafteten Diagnosen auftritt. In der Literatur gibt es Angaben über einen additiven Effekt der negativen Folgen von hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und der negativen Folgen des Rauchens auf das Neugeborene.<sup>148</sup> Man findet aber auch hier widersprüchliche Angaben.<sup>21</sup>

Auch bei der Mutter bleibt ein dauerhafter Zigarettenkonsum natürlich nicht ohne Folgen. Rauchen steigert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie Gefäßerkrankungen, Arteriosklerose, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit und Herzinfarkte.<sup>27</sup> Auch neurologische Folgen wie Depressionen, psychiatrische Probleme und Schlaganfälle kommen vor.<sup>28</sup> Verheerend sind auch die pulmonalen Folgen wie COPD, Luftnot, chronische Bronchitis, Lungenentzündung bis hin zum Bronchialkarzinom.<sup>28</sup> Auch Karzinome der Mundhöhle, des Kehlkopfs und der Verdauungsorgane sind häufig.<sup>29</sup>

Als wissenschaftliche und therapeutische Schlussfolgerung aus den oben genannten Fakten lässt sich somit folgendes ableiten: Da man davon ausgeht, dass der Hauptwirkstoff in diesem Geschehen das Nikotin ist,<sup>149</sup> müsste man in Zukunft nach nikotinähnlichen Substanzen suchen, die die gleichen hypotensiven Eigenschaften, aber einen weniger oder gar keinen schädlichen Effekt auf das Neugeborene und seine Mutter haben, nicht zur Abhängigkeit führen und eine orale Einnahme ermöglichen.<sup>149</sup> So könnte man die Therapie hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft neu optimieren und die Risiken für Mutter und Neugeborenes minimieren.

Die große Stärke dieser Studie besteht darin, dass der statistischen Auswertung eine sehr große Fallzahl zugrunde liegt. Die Ergebnisse beruhen auf der Analyse von 75060 Patientendaten. Somit ist eine Aussage weniger an das gewissenhafte Ausfüllen des Fragebogens oder die ehrliche Aussage der Patientinnen gebunden. Ausreißer und fehlerhafte Angaben fallen weniger in das Gewicht. Die Ergebnisse sind also vertrauenswürdiger und auf einer großen Basis verallgemeinerbar. Eine weitere Stärke der Studie besteht in der genauen Analyse verschiedener Parameter. BMI, Alter und Gravität werden sowohl mit Nichtraucherinnen und Raucherinnen, als auch mit Raucherinnen, die in verschiedene Gruppen eingeteilt sind analysiert. Jedes Mal zeigt sich das bekannte Bild, dass hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft bei Raucherinnen seltener sind. Auch unter Ausschluss der Frühgeburtlichkeit treten hypertensive Erkrankungen bei Raucherinnen signifikant seltener auf. Es handelt sich also nicht nur um ein bloßes Zufallsergebnis, sondern um eine verallgemeinerbare Regelmäßigkeit.

Wichtig zu beachten ist jedoch, dass bei vielen der befragten Patientinnen keine Angabe zum täglichen Zigarettenkonsum dokumentiert ist, beziehungsweise dass von den Frauen keine Angabe dazu gemacht wurde. Nur bei 43196 (57,5%) Patientinnen gibt es eine Dokumentation

zum täglichen Zigarettenkonsum. Dies bedeutet also, dass fast die Hälfte des Patientenguts nicht in die Analyse mit eingeschlossen werden konnte. Die Aussage der Studie wird durch den hohen Anteil der Frauen ohne Angabe zum Zigarettenkonsum geschmälert. Trotzdem bleibt auch mit 43196 Patientinnen eine beachtliche Fallzahl für die Analyse.

Wie in jeder Studie findet man auch hier Kritikpunkte und Anregungen, wie man die Studie besser hätte aufziehen können. Der erste Kritikpunkt betrifft die in der Analyse häufig nicht beachtete 'Raucher Gruppe 3', also Patientinnen, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag rauchten. Diese Gruppe ist mit 100 Patientinnen im Vergleich zu den anderen Gruppen sehr klein und scheint somit ihrer Aussagekraft beraubt. Die Ergebnisse für diese Gruppe passten nur äußerst selten ins Bild. Andererseits muss man in Betracht ziehen, dass ein sehr hoher Zigarettenkonsum ein zusätzliches schweres Risiko darstellt und tatsächlich mit einem häufigerem Auftreten der verschiedenen Diagnosen vergesellschaftet ist. Somit würde die Aussage, dass es eine Dosis-abhängige Risikoreduktion gibt, deutlich geschmälert. Man findet aber auch andere Gruppeneinteilungen mit niedriger Fallzahl. Auch bei diesen war eine aussagefähige Analyse schwierig, weil die relativen Häufigkeiten nicht in das zu erwartende Bild passten.

Wie bei jedem Fragebogen muss man auch hier davon ausgehen, dass von den Patientinnen Aussagen „im Sinne der sozialen Erwünschtheit“ gemacht wurden. Auch durch Schuldgefühle oder Schämen könnten die Antworten modifiziert worden sein.<sup>64</sup> So war der wirkliche Zigarettenkonsum der Frauen während der Schwangerschaft bestimmt noch etwas höher. Dieser Effekt wurde auch schon in der Literatur beschrieben.<sup>145</sup> Über den Zigarettenkonsum der Frauen vor der Schwangerschaft ist leider nichts bekannt. Es wäre auch aufschlussreich gewesen zu untersuchen, ob es einen Unterschied in der Häufigkeit hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft gibt zwischen den absoluten Nichtraucherinnen und Frauen, die bei Feststellung der Schwangerschaft das Rauchen aufgegeben haben. Interessant wäre es zu wissen, wie sich die Häufigkeiten des Auftretens hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft änderten, wenn vor oder wegen der Schwangerschaft mit dem Rauchen aufgehört wurde. Im speziellen wäre es von Interesse gewesen, ob hier dann auch ein „protektiver“ Effekt durch das Rauchen vorläge, oder der beobachtete Effekt nur bei andauerndem Zigarettenkonsum entstände.

Betrachtet man heutzutage die Einteilung der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft in den AWMF-Leitlinien fällt auf, dass die Einteilung dort mit der Einteilung auf dem Perinatologischen Basis-Erhebungsbogen nicht übereinstimmt. In den AWMF-Leitlinien<sup>34</sup> wird unterschieden zwischen Gestationshypertonie, Präeklampsie, schwerer Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, chronischer Hypertonie und Propfpräeklampsie.<sup>34</sup> Manchmal wird sogar noch unterschieden zwischen einer leichten Schwangerschaftshypertonie mit einem systolischen

Blutdruck von 140-159mmHg und einer schweren Schwangerschaftshypertonie mit einem Blutdruck von über 160/110mmHg.<sup>2</sup> In dieser Studie wird zum Beispiel keine Unterscheidung der Schwangerschaftshypertonie vor und nach der 20. Schwangerschaftswoche gemacht. Bluthochdruck mit 140/90mmHg oder mehr vor der 20. Schwangerschaftswoche wird in der Literatur als chronische Hypertonie bezeichnet. Hier wird dem Rauchen anstatt eines „präventiven“ ein schädigender Effekt zugeordnet.<sup>150</sup> Auch eine Unterteilung in Präeklampsie und schwere Präeklampsie wurde in diesem Fragebogen nicht vorgenommen. Gestose und Eklampsie wurden unter einem Stichpunkt zusammengefasst und nicht gesondert aufgeführt. Auch das HELLP-Syndrom wird in dem Fragebogen nicht erwähnt. Das HELLP-Syndrom ist eine Sonderform der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und geht einher mit einer Hämolyse, erhöhter Leberenzyme und verminderter Thrombozytenzahl. Bei diesem wird in der Literatur ein Risikoreduktion von sogar bis zu 80% durch das Rauchen beschrieben.<sup>63</sup> Da das Studiendesign eine retrospektive Betrachtungsweise vorgibt, ließ sich die Qualität des Fragebogens nicht mehr beeinflussen.

Leider sind die Daten der schwangeren Frauen auch schon relativ alt. Analysiert wurde der Zeitraum von 1994 bis 2000. Die Daten standen jedoch erst ab 2008 zur Auswertung zur Verfügung. Interessant wäre es, die gleiche Studie noch einmal mit neueren Daten durchzuführen. Man könnte dann betrachten, ob heutzutage Frauen in der Schwangerschaft weniger rauchen. Das Rauchverhalten könnte sich aufgrund besserer Aufklärung und neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse etwas reduziert haben. Ziel der Studie war es aber, den Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und dem Auftreten hypertensiver Erkrankungen in der Schwangerschaft aufzudecken. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Einbeziehung neuerer Daten das Ergebnis verändert hätte. Der Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft dürfte unabhängig vom Zeitraum, in dem die Daten gesammelt wurden, bestehen. Daher wurde die Hauptaussage dieser Studie eher nicht durch das Alter der Daten beeinflusst.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass nicht zwischen Einlings- und Mehrlingsgeburten unterschieden wurde. Bei Mehrlingsgeburten treten hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft seltener auf, da Mehrlinge aufgrund anderer Komplikationen häufig früher geboren werden, bevor sich eine hypertensive Erkrankung manifestieren kann.<sup>151</sup> Bei Frühgeburten ist dies anzunehmend ebenso der Fall. Vermutlich werden diese Ungenauigkeiten aber durch die hohe Patientenzahl wieder ausgeglichen.

Ein nicht zu vernachlässigender Kritikpunkt ist, dass an der Datenerhebung, Datenverwaltung und Datenauswertung sehr viele verschiedene Personen beteiligt waren. Jede einzelne Person ist

als Fehlerquelle anzusehen. Die Datenerhebung geschah von den Ärzten in den verschiedenen Krankenhäusern. Daher ist die Qualität der Daten mitunter abhängig von der Sorgfalt und der Gewissenhaftigkeit jeder einzelnen Person. Die Daten wurden mehrmals weitergegeben. Von den Ärzten zur Ärztekammer, von dort zu Herrn Prof. Dr. V. Briese. Dieser wiederum übergab die Daten zur weiteren Bearbeitung an Herrn Dipl. phys. U. Falkert. Von diesem wurden die Daten letztendlich bearbeitet, überprüft und erneut zur Verfügung gestellt. Auch jede Person in dieser Kette ist als potentielle Fehlerquelle zu betrachten. Zudem birgt jede Manipulation an den Daten und die Berechnung neuer Variablen zusätzliche Fehler. Ausgewertet wurden die Daten mit dem Statistikprogramm SPSS. Auch wenn dieses Programm einfach zu handhaben ist, können Fehler natürlich nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

## **6.5. Abschließende Zusammenfassung**

Insgesamt bestätigt sich die anfänglich gestellte Hypothese, dass hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft bei Raucherinnen seltener auftreten. Hinzu kommt die neue Erkenntnis, dass Raucherinnen in der Schwangerschaft eher an zu niedrigem Blutdruck leiden, als Nichtraucherinnen. Durch die hohe Patientenzahl, die analysiert wurde, sowie die detaillierte Analyse nach verschiedenen Parametern, können auch die verschiedenen Kritikpunkte die Hauptaussage wenig beeinflussen, allenfalls nur ein wenig modifizieren.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Fragestellungen zufriedenstellend beantwortet wurden.

- I. Die Perinataldaten aus Mecklenburg- Vorpommern untermauern mit signifikanten Ergebnissen die gestellte Hypothese zur Verminderung der Hypertonierate in der Schwangerschaft. Zusätzlich werden auch verminderte Raten an Eiweißausscheidung, Ödemen und Gestose/Eklampsie nachgewiesen.
- II. Es gibt Hinweise auf einen möglichen Einfluss des Rauchverhaltens auf die Hypotonierate in der Schwangerschaft. Bislang wurde ein solcher Zusammenhang in der Literatur noch nicht nachgewiesen. Die Ergebnisse sind jedoch in keinem der Fälle signifikant, sondern zeigen nur eine leichte Tendenz. Die Analyse zeigt also auch vollkommen neue Erkenntnisse.
- III. Die Aussage, dass Raucherinnen seltener an hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft leiden, wird auch nach Hinzuziehen der Parameter BMI, Alter und Gravidität nicht geschwächt. Zusätzlich stellt sich heraus, dass hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft mit zunehmendem BMI und zunehmendem Alter häufiger sind, sowie mit häufigerer Gravidität seltener sind.

- IV. Die gefundenen Aussagen gelten auch nach Ausschluss der Frühgeburtlichkeit und bleiben signifikant. Zudem wird deutlich, dass Frühgeburtlichkeit und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen relativ gesehen häufiger in Kombination auftreten als hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft unter Ausschluss der Frühgeburtlichkeit.

## 7. Thesen

- Es handelt sich um eine retrospektive Populationsstudie zur Analyse von hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom Rauchverhalten der Mütter.
- Analysiert wurden Daten von 75060 Patientinnen aus Mecklenburg-Vorpommern im Zeitraum zwischen 1994 und 2000.
- Untersucht wurde der Einfluss des Zigarettenkonsums im Hinblick auf das Auftreten von Hypertonie, Eiweißausscheidung, Ödemen, Gestose/Eklampsie und Hypotonie.
- Zusätzlich wurden die Parameter BMI, Alter, Gravidität und Frühgeburtlichkeit in die Analyse einbezogen.
- Bei Raucherinnen treten Hypertonie, Eiweißausscheidung, Ödeme und Gestose/Eklampsie seltener auf, wohingegen eine Hypotonie bei Raucherinnen etwas häufiger vorzukommen scheint.
- Ansatzweise lässt sich eine dosisabhängige Verteilung der Erkrankungshäufigkeiten feststellen.
- Die oben genannte Grundaussage wird durch Hinzuziehen der Parameter BMI, Alter, Gravidität und Frühgeburtlichkeit nicht wesentlich verändert.
- Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen sind häufiger mit zunehmendem BMI, höherem Alter, sowie bei Primigravidität und Frühgeburtlichkeit.
- Von der aktuellen Literatur wird das verminderte Auftreten hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen bei Raucherinnen bestätigt.
- Aussagen zur Häufigkeitserteilung von Hypotonie in der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom Rauchverhalten findet sich in der aktuellen Literatur bisher nicht.
- Wissenschaftliche Erklärungen gehen von einem multifaktoriellen Geschehen mit komplexem Zusammenwirken verschiedenster Faktoren aus.
- Vermutlich spielen diverse anti-angiogenetische Faktoren, das Immunsystem, Marker der endothelialen Funktion, antioxidative Enzyme, Kohlenmonoxid und Prostaglandine eine tragende Rolle im Zusammenspiel hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen und dem Zigarettenkonsum.
- Eine Nebenrolle scheinen dabei noch Stickstoffmonoxid, Hämopexin, ATP, Hämoglobin, Plasmavolumen, Blutfluss und Leberenzyme zu spielen.
- Unter gesundheitlichen Aspekten ist der 'präventive' Effekt des Rauchens untauglich.
- Im Hinblick auf Prävention und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen sollte nach nikotinähnlichen hypotensiven Substanzen gesucht werden, die aber keinen schädlichen Effekt auf Mutter und Neugeborenes haben



## 8. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Haag, Hanhart, Müller  
„Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis“  
Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach, 2009, S.134
- <sup>2</sup> Kiechle M.  
„Gynäkologie und Geburtshilfe“  
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2007, S.362
- <sup>3</sup> Stauber M, Weyerstahl T.  
„Duale Reihe- Gynäkologie und Geburtshilfe“  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007, S.545
- <sup>4</sup> VanWijk M. J., Kublickiene K., Boer K., VanBavel E.  
Vascular function in preeclampsia  
Cardiovascular Research (2000) 47: 38-48
- <sup>5</sup> Ness R. B., Roberts J. M.  
Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: A hypothesis and its implications  
American Journal of Obstetrics and Gynecology (1996) Vol.175, No.5: 1365-1370
- <sup>6</sup> Matthiesen L., Berg G., Ernerudh J., Ekerfelt C., Jansson Y., Sharma S.  
Immunology of preeclampsia  
Chemical Immunology and Allergy (2005) Vol.89: 49-61
- <sup>7</sup> Lyall F.  
Development of the utero-placental circulation: the role of carbon monoxide and nitric oxide in trophoblast invasion and spiral artery transformation  
Microscopy Research and Technique (2003) 60: 402-411
- <sup>8</sup> England L., Zhang J.  
Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review  
Frontiers in Bioscience (2007) 12: 2471-2483
- <sup>9</sup> Bainbridge S., Belkacemi L., Dickinson M., Graham C. H., Smith G. N.  
Carbon monoxide inhibits hypoxia/reoxygenation induced apoptosis and secondary necrosis in syncytiotrophoblast  
The American Journal of Pathology (2006) Vol.169, No.3: 774-783
- <sup>10</sup> Weiss G., Goldsmith L. T., Taylor R. N., Bellet D., Taylor H. S.  
Inflammation in reproductive disorders  
Reproductive Sciences (2009) Vol.16, No.2: 216-229
- <sup>11</sup> Redman C. W., Sargent I. L.  
Latest Advances in Understanding Preeclampsia  
Science (2005) Vol.308: 1592-1594
- <sup>12</sup> Bell M. J.  
A historical overview of Preeclampsia-Eclampsia  
Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing (2010) 39: 510-518
- <sup>13</sup> Zhang J., Klebanoff M. A., Levine R. J., Puri M., Moyer P.  
The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy  
American Journal of Obstetrics and Gynecology (1999) Vol.181, No.6: 1407-1413

- <sup>14</sup> Redman C.W.G., Sargent I. L.  
Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia  
Placenta (2008) Supplement A, Trophoblast Research, Vol.22: 73-77
- <sup>15</sup> Kiechle M.  
„Gynäkologie und Geburtshilfe“  
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2007, S.364
- <sup>16</sup> Gilbert J. S., Ryan M. J. LaMarca B. B., Sedeek M., Murphy S. R., Granger J. P.  
Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction  
American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology (2008) 294: 541-550
- <sup>17</sup> Haag, Hanhart, Müller  
„Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis“  
Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach, 2009, S.136
- <sup>18</sup> Seck K., Fischer T.  
Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der Präeklampsie im internationalen Vergleich: Was ist neu?  
Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie (2009) 213: 106-112
- <sup>19</sup> Cudihy D., Lee R. V.  
The pathophysiology of pre-eclampsia: Current clinical concepts  
Journal of Obstetrics and Gynecology (2009) 29(7): 576-582
- <sup>20</sup> Brown M. A., Lowe S. A.  
Current management of pre-eclampsia  
The Medical Journal of Australia (2009) Vol.190, No.1: 3-4
- <sup>21</sup> Beste L. A., England L. J., Schisterman E. F., Qian C., Yu K. F., Levine R. J.  
Pregnancy outcomes in smokers who develop pre-eclampsia  
Pediatic and Perinatal Epidemiology (2005) 19: 12-18
- <sup>22</sup> Newman M. G., Lindsay M. K., Graves W.  
Cigarette smoking and pre-eclampsia: their association and effects on clinical outcomes  
The Journal of Maternal-Fetal Medicine (2001) 10: 166-170
- <sup>23</sup> Bánhidý F., Ács N., Puhó E. H., Czeizel A. E.  
Hypotension in pregnant women: a population-based case-control study of pregnancy complications and birth outcomes  
Hypertension Research (2011) 34: 55-61
- <sup>24</sup> Kiechle M.  
„Gynäkologie und Geburtshilfe“  
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 2007, S.304
- <sup>25</sup> Salafia C., Shiverick K.  
Cigarette smoking and pregnancy II: vascular effects  
Placenta (1999) Vol.20: 273-279
- <sup>26</sup> Cnattingius S., Mills J. L., Yuen J., Eriksson O., Ros H. S.  
The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction  
American Journal of Obstetrics and Gynecology (1997) Vol.177, No.1: 156-161

- 
- <sup>27</sup> Tomiyama H., Hashimoto H., Tanaka H., Matsumoto C., Odaira M., Yamada J., Yoshida M., Shiina K., Nagata M., Yamashina A.  
Continuous Smoking and Progression of Arterial Stiffening-A prospective Study  
Journal of the American college of Cardiology-Vascular Disease (2010) Vol.55, No.18: 1979-1987
- <sup>28</sup> Das S. K.  
Harmful health effects of cigarette smoking  
Molecular and cellular Biochemistry (2003) 253: 159-165
- <sup>29</sup> Lampert T., Burger M.  
Verbreitung und Strukturen des Tabakkkonsums in Deutschland  
Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz (2005) 48: 1231-1241
- <sup>30</sup> Küfner H.  
Epidemiologie des Substanzkonsums und der Suchterkrankungen in Deutschland  
Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz (2010) 53: 271-283
- <sup>31</sup> Duffus G. M., MacGillivray I.  
The incidence of pre-eclamptic toxemia in smokers and non-smokers  
The Lancet (1968) p.994-995
- <sup>32</sup> Miller E. C., Cao H., Wen S. W., Yang Q., Lafleche J., Walker M.  
The risk of adverse pregnancy outcomes is increased in preeclamptic women who smoke compared with nonpreeclamptic women who do not smoke  
American Journal of Obstetrics and Gynecology (2010) 203: 334e1-8
- <sup>33</sup> Lampert T.  
Soziale Determinanten des Tabakkkonsums bei Erwachsenen in Deutschland  
Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz (2010) 53: 108-116
- <sup>34</sup> Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)  
AWMF online  
<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/015-018.htm>  
01.10.2010
- <sup>35</sup> Krentz H.  
„Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin- Band 2: Schließende Statistische Analysen“  
Shaker Verlag, Aachen 2008, S.22
- <sup>36</sup> Krentz H.  
„Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin- Band 2: Schließende Statistische Analysen“  
Shaker Verlag, Aachen 2008, S.25
- <sup>37</sup> Krentz H.  
„Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin- Band 2: Schließende Statistische Analysen“  
Shaker Verlag, Aachen 2008, S.26
- <sup>38</sup> Kundt G., Krentz H.  
„Epidemiologie und Medizinische Biometrie- Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung“  
Shaker Verlag, Aachen 2008, S.20-21
- <sup>39</sup> Kundt G., Krentz H.  
„Epidemiologie und Medizinische Biometrie- Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung“  
Shaker Verlag, Aachen 2008, S.22
-

- 
- <sup>40</sup> World Health Organisation  
Global Database on Body Mass Index  
[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)  
02.06.2010
- <sup>41</sup> Gruber S.  
„BASICS- Gynäkologie und Geburtshilfe“  
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2009, S.83
- <sup>42</sup> Kiechle M.  
„Gynäkologie und Geburtshilfe“  
Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2007, S.270
- <sup>43</sup> Stauber M., Weyerstahl T.  
„Duale Reihe- Gynäkologie und Geburtshilfe“  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007, S.547
- <sup>44</sup> Phillips J. K., Janowiak M., Badger G. J., Bernstein I. M.  
Evidence for distinct preterm and term phenotypes of preeclampsia  
Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (2010) 23 (7): 622-626
- <sup>45</sup> Xiong X., Wang F.-L., Davidge S. T., Demianczuk N. N., Mayes D. C., Olson D. M., Saunders L. D.  
Maternal Smoking and Preeclampsia  
The Journal of Reproductive Medicine (2000) Vol.45, No.9: 727-732
- <sup>46</sup> Sidle E. H., Casselman R., Smith G. N.  
Effect of cigarette smoke on placental antioxidant enzyme expression  
American Journal of Physiology, Regulatory Integrative and Comparative Physiology (2007) 293: 754-758
- <sup>47</sup> Bainbridge S. A., Sidle E. H., Smith G. N.  
Direct placental effects of cigarette smoke protect women from pre-eclampsia: the specific roles of carbon monoxide and antioxidant systems in the placenta  
Medical Hypotheses (2005) 64: 17-27
- <sup>48</sup> Hammoud A. O., Bujold E., Sorokin Y., Schild C., Krapp M., Baumann P.  
Smoking in pregnancy revisited: Findings from a large population-based study  
American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192: 1856-1863
- <sup>49</sup> Conde-Agudelo A., Althabe F., Belizán J. M., Kafury-Goeta A. C.  
Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review  
American Journal of Obstetrics and Gynecology (1999) Vol.181, No.4: 1026-1035
- <sup>50</sup> Duley L.  
The global impact of pre-eclampsia and eclampsia  
Seminars in Perinatology (2009) 33(3): 130-137
- <sup>51</sup> Bakker R., Steegers E. A. P., Mackenbach J. P., Hofman A., Jaddoe V. W. V.,  
Maternal smoking and blood pressure in different trimesters of pregnancy: The Generation R Study  
Journal of Hypertension (2010) 28: 2210-2218
- <sup>52</sup> Marcoux S., Brisson J., Fabia J.  
The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension  
American Journal of Epidemiology (1989) Vol.130, No.5: 950-957
-

- 
- <sup>53</sup> England L. J., Levine R. J., Qian C., Morris C. D., Sibai B. M., Catalano P. M., Curet L. B., Klebanoff M. A.  
Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2002) Vol.186, No.3: 1035-1040
- <sup>54</sup> Abenhaim H. A., Kinch R. A., Morin L., Benjamin A., Usher R.  
Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes  
*Archives of Gynecology and Obstetrics* (2007) 275: 39-43
- <sup>55</sup> Spinillo A., Capuzzo E., Egbe T. O., Nicola S., Piazzzi G., Baltaro F.  
Cigarette smoking in pregnancy and risk of pre-eclampsia  
*Journal of Human Hypertension* (1994) 8: 771-775
- <sup>56</sup> Al-Sahab B., Saqib M., Hauser G., Tamim H.  
Prevalence of smoking during pregnancy and associated risk factors among Canadian women: a national survey  
*BMC Pregnancy and Childbirth* (2010) 10: 24-33
- <sup>57</sup> Romani F., Lanzone A., Tropea A., Tiberi F., Catino S., Apa R.  
Nicotine and cotinine affect the release of vasoactive factors by trophoblast cells and human umbilical vein endothelial cells  
*Placenta* (2011) 32: 153-160
- <sup>58</sup> Peltier M. R., Ananth C. V.  
Is the association of maternal smoking and pregnancy induced hypertension dependent on fetal growth  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2007): 532-534
- <sup>59</sup> Burke A., FitzGerald G. A.  
Oxidative stress and smoking induced vascular injury  
*Progress in Cardiovascular Diseases* (2003) Vol.46, No.1: 79-90
- <sup>60</sup> Gitto E., Reiter R. J., Karbownik M., Tan D., Gitto P., Barberi S., Barberi I.  
Causes of oxidative stress in the pre- and perinatal period  
*Biology of the Neonate* (2002) 81: 146-157
- <sup>61</sup> Zdravkovic T., Genbacev O., McMaster M. T., Fisher S. J.  
The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review  
*Placenta* (2005) Vol.26, Supplement A, Trophoblast Research, Vol.19: 81-86
- <sup>62</sup> Myers J., Hall C., Wareing M., Gillham J., Baker P.  
The effect of maternal characteristics on endothelial-dependent relaxation of myometrial arteries  
*European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* (2006) 124: 158-163
- <sup>63</sup> Leeners B., Neumaier- Wagner P., Kuse S., Rath W.  
Smoking and the risk of developing hypertensive diseases in pregnancy: what is the effect on HELLP-syndrome?  
*Acta Obstetrica et Gynecologica* (2006) 85: 1217-1224
- <sup>64</sup> Klein J., Blanchette P., Koren G.  
Assessing nicotine metabolism in pregnancy- a novel approach using hair analysis  
*Forensic Science International* (2004) 145: 191-194
- <sup>65</sup> Kwon J.-Y., Kim Y.-H., Kim S.-H., Kang M.-H., Maeng Y.-S., Lee K.-Y., Park Y.-W.  
Difference in the expression of alpha 7 nicotinic receptors in the placenta in normal versus severe preeclampsia pregnancies  
*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (2007) 132: 35-39
-

- 
- <sup>66</sup> Jeyabalan A., Powers R. W., Durica A. R., Harger G., Roberts J. M., Ness R. B.  
Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia  
*American Journal of Hypertension* (2008) 21(8): 943-947
- <sup>67</sup> Park J.-S., Baik H.-W., Lee S.-K., Na W.-S., Song Y.-R., Yang Y.-S., Park M.-H., Hwang I.-T., Park J.-S., Oh K.-Y.  
Vascular endothelial growth factor, fms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1) and soluble Flt-1 gene expressions in Korean pre-eclamptic placentas  
*Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* (2010) Vol.36, No.4: 726-732
- <sup>68</sup> Ahmed A., Cudmore M. J.  
Can the biology of VEGF and heme oxygenases help solve pre-eclampsia?  
*Biochemical Society Transactions* (2009) Vol.37, part 6: 1237-1242
- <sup>69</sup> Olsson A.-K., Dimberg A., Kreuger J., Claesson-Welsh L.  
VEGF receptor signalling- in control of vascular function  
*Nature Reviews Molecular cell Biology* (2006) Vol.7: 359-371
- <sup>70</sup> Levine R. J., Lam C., Qian C., Yu K. F., Maynard S. E., Sachs B. P., Sibai B. M., Epstein F. H., Romero R., Thadhani R., Karumanchi S. A.  
Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia  
*The New England Journal of Medicine* (2006) 355;10: 992-1006
- <sup>71</sup> Sandrim V. C., Palei A. C. T., Metzger I. F., Gomes V. A., Cavalli R. C., Tanus-Santos J. E.  
Nitric Oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble Fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia  
*Hypertension* (2008) 52: 402-407
- <sup>72</sup> Castonguay R., Werner E. D., Matthews R. G., Presman E., Mulivor A. W., Solban N., Sako D., Pearsall R. S., Underwood K. W., Seehra J., Kumar R., Grinberg A. V.  
Soluble endoglin specifically binds bone morphogenetic proteins 9 and 10 via its orphan domain, inhibits blood vessel formation, and suppresses tumor growth  
*The Journal of Biological Chemistry* (2011) Vol.286 No.34: 30034-30046
- <sup>73</sup> Bell M. J., Conley Y. P.  
A systematic review of endoglin gene expression in preeclampsia  
*Biological Research for Nursing* (2011) Sep 15. [Epub ahead of print]
- <sup>74</sup> Levine R. J., Maynard S. E., Qian C., Lim K.-H., England L.J., Yu K. F., Schisterman E. F., Thadhani R., Sachs B. P., Epstein F. H., Sibai B. M., Sukhatme V. P., Karumanchi S. A.  
Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia  
*The New England Journal of Medicine* (2004) 350;7: 672-683
- <sup>75</sup> Maynard S. E., Karumanchi S. A.  
Angiogenic factors and preeclampsia  
*Seminars in Nephrology* (2011) 31(1): 33-46
- <sup>76</sup> Jacobs M., Nassar N., Roberts C. L., Hadfield R., Morris J. M., Ashton A. W.  
Levels of soluble fms-like tyrosine kinase one in first trimester and outcomes of pregnancy: a systematic review  
*Reproductive Biology and Endocrinology* (2011) 9: 77
- <sup>77</sup> Cindrova-Davies T., Sanders D. A., Burton G. J., Charnock-Jones D. S.  
Soluble Flt-1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling  
*Cardiovascular Research* (2011) 89: 671-679
-

- 
- <sup>78</sup> Akolekar R., Zaragoza E., Poon L. C. Y., Pepes S., Nicolaides K. H.  
Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia  
*Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (2008) 32: 732-739
- <sup>79</sup> Schiettecatte J., Russcher H., Anckaert E., Mees M., Leeseer B., Tirelli A. S., Fiedler G. M., Luthe H., Denk B., Smits J.  
Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia  
*Clinical Biochemistry* (2010) 43: 768-770
- <sup>80</sup> Vandenberghe G., Mensink I., Twisk J. W. R., Blankenstein M. A., Heijboer A. C., van Vugt J. M. G.  
First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia  
*Prenatal Diagnosis* (2011) 31: 955-961
- <sup>81</sup> Vaisbuch E., Whitty J. E., Hassan S. S., Romero R., Kusanovic J. P., Cotton D. B., Sorokin Y., Karumanchi S. A.  
Circulating angiogenic and antiangiogenic factors in women with eclampsia  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2011) 204: 152e1-9
- <sup>82</sup> Kweider N., Fragoulis A., Rosen C., Pecks U., Rath W., Pufe T., Wruck C. J.  
Interplay between vascular endothelial growth factor (VEGF) and the nuclear factor erythroid 2-related factor-2 (Nrf2): implications for preeclampsia  
*Journal of Biological Chemistry* (2011) 286(50): 42863-72
- <sup>83</sup> Myers J. E., Hart S., Armstrong S., Mires G. J., Beynon R., Gaskell S. J., Baker P. N.  
Evidence for multiple circulating factors in preeclampsia  
*American Journal of Obstetrics & Gynecology* (2007) 196: 266-268
- <sup>84</sup> Powers R. W., Roberts J. M., Cooper K. M., Gallaher M. J., Frank M. P., Harger G. F., Ness R. B.  
Maternal serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 concentrations are not increased in early pregnancy and decrease more slowly postpartum in women who develop preeclampsia  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2005) 193: 185-191
- <sup>85</sup> Kahn S. R., Almeida N. D., McNamara H., Koren G., Genest Jr. J., Dahhou M., Platt R. W., Kramer M. S.  
Smoking in preeclamptic women is associated with higher birthweight for gestational age and lower soluble fms-like tyrosine kinase-1 levels: a nested case control study  
*BioMed Central Pregnancy and Childbirth* (2011) 11(1): 91
- <sup>86</sup> Dulak J., Deshane J., Jozkowicz A., Agarwal A.  
Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in vascular pathobiology- Focus on angiogenesis  
*Circulation* (2008) 117: 231-241
- <sup>87</sup> Zhao H., Wong R. J., Kalish F. S., Nayak N. R., Stevenson D. K.  
Effect of heme oxygenase-1 deficiency on placental development  
*Placenta* (2009) 30: 861-868
- <sup>88</sup> Mimura K., Tomimatsu T., Sharentuya N., Tskitishvili E., Kinugasa-Taniguchi Y., Kanagawa T., Kimura T.  
Nicotine restores endothelial dysfunction caused by excess sFlt1 and sEng in an in vitro model of preeclamptic vascular endothelium: a possible therapeutic role of nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonists for preeclampsia  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2010) 202: 464.e1-6
-

- 
- <sup>89</sup> Jeyabalan A., Powers R. W., Clifton R. G., Van Dorsten P., Hauth J. C., Klebanoff M. A., Lindheimer M. D., Sibai B., Landon M., Miodovnik M.  
Effect of smoking on circulating angiogenic factors in high risk pregnancies  
PloS ONE (2010) Vol.5(10) e13270
- <sup>90</sup> Malek A., Sager R., Schneider H.  
Effect of hypoxia, oxidative stress and lipopolysaccharides on the release of prostaglandins and cytokines from human term placental explants  
Placenta (2001) 22 Supplement A, Throphoblast Research 15: 45-50
- <sup>91</sup> Ma R., Gu Y., Groome L. J., Wang Y.  
ADAM17 regulates TNF $\alpha$ -production by placental trophoblasts  
Placenta (2011) 32(12): 975-80
- <sup>92</sup> Sharma D., Singh A., Trivedi S. S., Bhattacharjee J.  
Role of endothelin and inflammatory cytokines in pre-eclampsia- A pilot North Indian study  
American Journal of Reproductive Immunology (2011) 65: 428-432
- <sup>93</sup> Sastry B. V., Hemontolor M. E., Olenick M.  
Prostaglandin E<sub>2</sub> in human placenta: its vascular effects and activation of prostaglandin E<sub>2</sub> formation by nicotine and cotinine  
Pharmacology (1999) 58: 70-86
- <sup>94</sup> Mulla M. J., Myrtolli K., Potter J., Boeras C., Kavathas P. B., sfakianaki A. K., Tadesse S., Norwitz E. R., Guller S., Abrahams V. M.  
Uric acid induces trophoblast IL-1 $\beta$  production via the inflammasome: Implications for the pathogenesis of preeclampsia  
American Journal of Reproductive Immunology (2011) 65: 542-548
- <sup>95</sup> Kalra R., Singh S. P., Pena-Philippides J. C., Langley R. J., Razani-Boroujerdi S.-R., Sopori M. L.  
Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model  
Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology (2004): 563-568
- <sup>96</sup> Sharentuya N., Tomimatsu T., Mimura K., Tskitishvili E., Kinugasa-Taniguchi Y., Kanagawa T., Kimura T.  
Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cells: A possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia  
Reproductive Sciences (2010) Vol.17 No.6: 556-563
- <sup>97</sup> Dowling O., Rochelson B., Way K., Yousef A., Metz C.N.,  
Nicotine inhibits cytokine production by placenta cells via NF $\kappa$ B: Potential role in pregnancy-induced hypertension  
Journal of Molecular Medicine (2007) 13(11- 12): 576-583
- <sup>98</sup> Haggerty C. L., Ferrell R. E., Hubel C. A. Markovic N., Harger G., Ness R. B  
Association between allelic variants in cytokine genes and preeclampsia  
American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 193: 209-215
- <sup>99</sup> Colucci F., Boulenouar S., Kieckbusch J., Moffett A.  
How does variability of immune system genes affect placentation?  
Placenta (2011) 32(8): 539-545
- <sup>100</sup> Sunderland N., Hennessy A., Makris A.  
Animal Models of Preeclampsia  
American Journal of Reproductive Immunology (2011) 65: 533-541
-



- 
- <sup>101</sup> Ahn H., Park J., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J.  
Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review  
American Journal of Reproductive Immunology (2011) 65: 377-394
- <sup>102</sup> Furuya M., Kurasawa K., Nagahama K., Kawachi K., Nozawa A., Takahashi T., Aoki I.  
Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia  
Journal of Pregnancy (2011) 2011: 123717
- <sup>103</sup> Zhou C. C., Irani R. A., Dai Y., Blackwell S. C., Hicks M. J., Ramin S. M., Kellems R. E., Xia Y.  
Autoantibody-mediated IL-6-dependent endothelin-1 elevation underlies pathogenesis in a mouse model of preeclampsia  
The Journal of Immunology (2011) 186: 6024-6034
- <sup>104</sup> Lain K. Y., Wilson J. W., Crombleholme W. R., Ness R. B., Roberts J. M.  
Smoking during pregnancy is associated with alterations in markers of endothelial function  
American Journal of Obstetrics and Gynecology (2003) 189: 1196-1201
- <sup>105</sup> Krauss T., Kuhn W., Lakoma C., Augustin H. G.  
Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia  
American Journal of Obstetrics & Gynecology (1997) Vol.177 No.2: 443-449
- <sup>106</sup> Sattar N., Ramsay J., Crawford L., Cheyne H., Greer I. A.  
Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia  
Hypertension (2003) 42: 39-42
- <sup>107</sup> Lewis D. F., Canzoneri B. J., Gu Y., Zhao S., Wang Y.  
Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, ICAM, and VCAM in normal and preeclamptic pregnancies  
American Journal of Reproductive Immunology (2010) 64(6): 376-383
- <sup>108</sup> Gülmezoğlu A. M., Hofmeyr G., Oosthuisen M. M. J.  
Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial  
British Journal of Obstetrics and Gynecology (1997) Vol.104: 689-696
- <sup>109</sup> Kreiser D., Baum M., Seidman D. S., Fanaroff A., Shah D., Hendler I., Stevenson D. K., Schiff E., Druzin M. L.  
End tidal carbon monoxide levels are lower in women with gestational hypertension and pre-eclampsia  
Journal of Perinatology (2004) 24: 213-217
- <sup>110</sup> George E. M., Arany M., Cockrell K., Storm M. V., Stec D. E., Granger J. P.  
Induction of heme oxygenase-1 attenuates sFlt-1-induced hypertension in pregnant rats  
American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology (2011) 301: 1495-1500
- <sup>111</sup> Ahmed A.  
New insights into the etiology of preeclampsia: identification of key elusive factors for the vascular complications  
Thrombosis Research (2011) 127 Suppl.3: S72-S75
- <sup>112</sup> Hernández-Díaz S., Werler M. M., Louik C., Mitchell A. A.  
Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy  
American Journal of Epidemiology (2002) Vol.156, No.9: 806-812
-

- 
- <sup>113</sup> McCoy S., Baldwin K.  
Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia  
American Journal of Health- System Pharmacy (2009) Vol.66: 337-344
- <sup>114</sup> Stennett A. K., Khalil R. A.  
Neurovascular Mechanisms of Hypertension in Pregnancy  
Current Neurovascular Research (2006) 3: 131-148
- <sup>115</sup> Baum M., Schiff E., Kreiser D., Dennery P. A., Stevenson D. K., Rosenthal T., Seidman D. S.  
End-tidal carbon monoxide measurements in women with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia  
American Journal of Obstetrics and Gynaecology (2000) Vol.183, No.4: 900-903
- <sup>116</sup> Rocca B., Loeb A. L., Strauss J. F., Vezza R., Habib A., Li H., Fitzgerald G. A.  
Directed vascular expression of the thromboxane A<sub>2</sub> receptor results in intrauterine growth retardation  
Nature Medicine (2000) Vol.6, No.2: 219-221
- <sup>117</sup> Zhao S., Gu Y., Lewis D. F., Wang Y.  
Predominant basal directional release of thromboxane but not prostacyclin, by placental trophoblasts from normal and preeclamptic pregnancies  
Placenta (2008) 29: 81-88
- <sup>118</sup> Bowen R. S., Zhang Y., Gu Y., Lewis D. F., Wang Y.  
Increased phospholipase A<sub>2</sub> and thromboxane but not prostacyclin production by placental trophoblast cells from normal and preeclamptic pregnancies cultured under hypoxia condition  
Placenta (2005) 26: 402-409
- <sup>119</sup> Klonoff-Cohen H., Edelstein S., Savitz D.  
Cigarette Smoking and Preeclampsia  
Obstetrics and Gynecology (1993) Vol.81, No.4: 541-544
- <sup>120</sup> Rasmussen S., Øian P.  
Smoking, hemoglobin concentration and pregnancy-induced hypertension  
Gynaecologic and Obstetric Investigation (1998) 46: 225-231
- <sup>121</sup> Ylikorkala O., Viinikka L.  
The role of prostaglandins in obstetrical disorders  
Baillière's Clinical Obstetrics and Gynecology (1992) Vol.6, No.4: 809-827
- <sup>122</sup> Rowe J., Campbell S., Gallery E. D. M.,  
Plasma from preeclamptic women stimulates decidual endothelial cell growth and prostacyclin but not nitric oxide production: close correlation of prostacyclin and thromboxane production  
Journal of the Society for Gynaecological Investigation (2001) Vol.8, No.1: 32-38
- <sup>123</sup> Toda N., Toda H.  
Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine  
European Journal of Pharmacology (2010) 649(1-3): 1-13
- <sup>124</sup> Lindqvist P. G., Maršál K.  
Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia  
Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica (1999) 78: 693-697
- <sup>125</sup> López-Jaramillo P., Arenas W. D., García R. G., Rincon M. Y. López M.  
The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia  
Therapeutic Advances in Cardiovascular Diseases (2008) 2(4): 261-275
-

- <sup>126</sup> Amaral L. M., Palei A. C. T., Sandrim V. C., Luizon M. R., Cavalli R. C., Duarte G., Tanus-Santos J. E.  
Maternal iNOS genetic polymorphisms and hypertensive disorders of pregnancy  
*Journal of Human Hypertension* (2011) 1-6
- <sup>127</sup> Ahmad S., Hewett P. W., Al-Ani B., Sissaoui S., Fujisawa T., Cudmore M. J., Ahmed A.  
Autocrine activity of soluble Flt-1 controls endothelial cell function and angiogenesis  
*Vascular Cell* (2011) 3(1): 15
- <sup>128</sup> Özerol E., Özerol I., Gökdeniz R., Temel I., Akyol O.  
Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B<sub>12</sub>, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study  
*Fetal Diagnosis and Therapy* (2004) 19: 145-148
- <sup>129</sup> Andersen M. R., Uldbjerg N., Stender S., Sandager P., Aalkjær C.  
Maternal smoking and impaired endothelium-dependent nitric oxide-mediated relaxation of uterine small arteries in vitro  
*American Journal of Obstetrics & Gynecology* (2011) 204: 177-183
- <sup>130</sup> El-Khairi L., Vollset S. E., Refsum H., Ueland P. M.  
Plasma total cysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study  
*The American Journal of Clinical Nutrition* (2003) 77: 467-472
- <sup>131</sup> Bakker W. W., Donker R. B., Timmer A., van Pampus M. G., van Son W. J., Aarnoudse J. G., van Goor H., Niezen-Koning K. E., Navis G., Borghuis T., Jongman R. M. Faas M. M.  
Plasma hemopexin activity in pregnancy and preeclampsia  
*Hypertension in Pregnancy* (2007) 26: 227-239
- <sup>132</sup> Bakker W. W., Faas M. M.  
Letter to the editor: The incidence of pregnancy-induced hypertension and smoking: an alternative explanation?  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2007): 556-557
- <sup>133</sup> Von Tempelhoff G.-F., Velten E., Yilmaz A., Hommel G., Heilmann L., Koscielny J.  
Blood rheology at term in normal pregnancy and in patients with adverse outcome events  
*Clinical Hemorheology and Microcirculation* (2009) 42: 127-139
- <sup>134</sup> Anderson U. D., Olsson M. G., Rutardóttir S., Centlow M., Kristensen K. H., Isberg P. E., Thilaganathan B., Åkerström B., Hansson S.R.  
Fetal hemoglobin and  $\alpha$ 1-microglobulin as first- and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia  
*American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2011) 204:520-525
- <sup>135</sup> Bush P. G., Mayhew T. M., Abramovich D. R., Aggett P. J., Burke M. D., Page K. R.  
A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration  
*Placenta* (2000) 21: 247-256
- <sup>136</sup> Salas S. P., Marshall G., Gutiérrez B. L., Rosso P.  
Time course of maternal plasma volume and hormonal changes in women with preeclampsia or fetal growth restriction  
*Hypertension* (2006) 47: 203-208
- <sup>137</sup> Bernstein I. M., Damron D., Schonberg A. L., Shapiro R.  
The relationship of plasma volume, sympathetic tone, and proinflammatory cytokines in young healthy nonpregnant women  
*Reproductive Sciences* (2009) 16(10): 980-5

- 
- <sup>138</sup> Albuquerque C. A., Smith K. R., Johnson C., Chao R., Harding R.  
Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal  
vertebral artery blood flows  
*Early Human Development* (2004) 80: 31-42
- <sup>139</sup> Xiao D., Huang X., Yang S., Zhang L.  
Direct effects of nicotine on contractility of the uterine artery in pregnancy  
*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2007) 332: 180-185
- <sup>140</sup> Kho E. M., North R. A., Chan E., Stone P. R., Dekker G. A., McCowan L. M. E.  
Changes in doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among  
cigarette smokers  
*BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology* (2009) 116: 1300-1306
- <sup>141</sup> Audibert F., Boucoiran I., An N., Aleksandrov N., Delvin E., Bujold E., Rey E.  
Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery doppler in  
nulliparous women  
*American Journal of Obstetrics & Gynecology* (2010) 203: 383-390
- <sup>142</sup> Baron J. A.  
Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious  
*British Medical Bulletin* (1996) 52 No.1: 58-73
- <sup>143</sup> Czekaj P., Wiaderkiewicz A., Florek E., Wiaderkiewicz R.  
Expression of cytochrome CYP2B1/2 in nonpregnant, pregnant and fetal rats exposed to  
tobacco smoke  
*Acta Biochimica Polonica* (2000) Vol.47, No.4: 1115-1127
- <sup>144</sup> Andrews J.  
Thiocyanate and smoking in pregnancy  
*The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* (1973) Vol.80:  
810-814
- <sup>145</sup> Nafstad P., Kongerud J., Botten G., Urdal P., Silsand T., Pedersen B. S., Jaakkola J. J. K.  
Fetal exposure to tobacco smoke products: a comparison between self-reported maternal  
smoking and concentrations of cotinine and thiocyanate in cord serum  
*Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (1996) 75: 902-907
- <sup>146</sup> Czekaj P., Wiaderkiewicz A., Florek E., Wiaderkiewicz R.,  
Tobacco smoke-dependent changes in cytochrome P450 1A1, 1A2 and 2E1 protein  
expressions in fetuses, newborns, pregnant rats and human placenta  
*Archives of Toxicology* (2005) 79: 13-24
- <sup>147</sup> Tutka P., Dempsey D. A., Jacob III P., Benowitz N. L., Kroetz D. L.  
Nicotine metabolism in pregnant and nonpregnant rabbits  
*Nicotine & Tobacco Research* (2008) Vol.10 No.8: 1385-1390
- <sup>148</sup> Cnattingius S., Haglund B., Kramer M. S.  
Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational  
age fetuses: population based cohort study.  
*British Medical Journal* (1998) 316: 1483-1487
- <sup>149</sup> Birtwistle J., Hall K  
Does nicotine have beneficial effects in the treatment of certain diseases?  
*British Journal of Nursing* (1996) Vol.5, No.19: 1195-1202
-

- <sup>150</sup> Chappell L. C., Enye S., Seed P., Briley A. L., Poston L., Shennan A. H.  
Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: A prospective study  
Hypertension (2008) 51 Part II: 1002-1009
- <sup>151</sup> Martin C. L., Hall M. H., Campbell D. M.  
The effect of smoking on pre-eclampsia in twin pregnancy  
British Journal of Obstetrics and Gynecology (2000) Vol.107: 745-749